

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **201992566** (13) **A1**

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ**

(43) Дата публикации заявки
2020.04.10

(51) Int. Cl. *A61K 31/353* (2006.01)
A61K 31/381 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки
2018.05.30

(54) **КОМПОЗИЦИИ И СПОСОБЫ ДЛЯ РЕГУЛЯЦИИ ГОРМОНАЛЬНЫХ КАСКАДОВ ПРИ СТРЕССОВЫХ РАССТРОЙСТВАХ**

(31) **62/512,713**

(32) **2017.05.30**

(33) **US**

(86) **PCT/US2018/035227**

(87) **WO 2018/222781 2018.12.06**

(71)(72) Заявитель и изобретатель:
ЭМЕРСОН ПОЛ Г. (US)

(74) Представитель:
Нилова М.И. (RU)

(57) Настоящее изобретение представляет собой композицию и способы для восстановления равновесия при стрессовых состояниях в каскаде стероидных гормонов. При совместном введении соединения согласно настоящему изобретению восстанавливают равновесие в каскаде и способствуют или восстанавливают нормальное функционирование у пациентов, страдающих от расстройств, включающих в первую очередь психологическую стрессовую составляющую. Композиции включают выбранную комбинацию изофлавонов, альфа-липоевую кислоту и L-дофамин или его предшественник и предпочтительно получены из природных источников, описанных в настоящей заявке. Способы согласно настоящему изобретению включают введение пациентам, страдающим от ПТСР, фибромиалгии, эндометриоза и других расстройств, включающих, в первую очередь, психологическую стрессовую составляющую.

201992566
A1

201992566

A1

КОМПОЗИЦИИ И СПОСОБЫ ДЛЯ РЕГУЛЯЦИИ ГОРМОНАЛЬНЫХ КАСКАДОВ ПРИ СТРЕССОВЫХ РАССТРОЙСТВАХ

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

[001] Люди, страдающие от большого числа заболеваний, испытывают хронический психологический стресс, разрушающий нормальные метаболические, гормональные и стероидные процессы. Аномальные метаболические, гормональные и стероидные профили характерным образом отличаются как у не подвергающихся стрессу индивидуумов, так и у в остальном здоровых индивидуумов, подвергающихся психическим и физическому стрессам, даже в случае, если указанные стрессы являются тяжелыми. У здоровых индивидуумов стрессы опосредуются при помощи сложного и взаимосвязанного каскада стероидных гормонов человека, и естественная реакция на указанные стрессы проявляется во временном повышении или понижении уровня определенных гормонов в пределах указанного каскада. Временное повышение и понижение является нормальной и здоровой реакцией, которая восстанавливает равновесие во всем каскаде. У здоровых индивидуумов временное повышение и понижение уровней определенных гормонов, часто называемое «повышающей регуляцией» и «понижающей регуляцией», успешно восстанавливает равновесие в гормональном каскаде, и нормальное и естественное восстановление каскада является отличительной чертой здоровой реакции как на физический, так и на психический стресс.

[002] Даже при крайне сильном стрессе, если стресс кратковременный, обычно продолжающийся от нескольких часов до нескольких дней, у здоровых индивидуумов он вызывает безотказную и соответствующую реакцию гормонального каскада для противодействия стрессу. Эта нормальная и здоровая реакция измеримо и фундаментально отличается от реакции, проявляющейся у пациентов, страдающих от хронического

психического стресса. Например, элитные солдаты, которые подвергаются экстремальным тренировкам на выживание, включая голодание и лишение сна во время тренировок на выживание, демонстрируют временное повышение или повышающую регуляцию уровней противовоспалительных гормонов на верхней ступени гормонального каскада. Также наблюдается понижающая регуляция эстрадиола, а также тестостерона, и временное подавление иммунной системы, хотя они возвращаются к своим значениям за короткий - средний срок.

[003] Напротив, некоторые индивидуумы, страдающие от хронического психологического физического стресса, демонстрируют обширные и долгосрочные нарушения целостности гормонального каскада, которые являются уникальными и характеризуются распространенной повышающей регуляцией гормонов на «вершине» каскада – об этих гормонах известно, что они связаны со стрессом и тревогой. О гормонах на «дне» каскада известно, что они являются критически важными для клеточного иммунитета и необходимы для защиты от инфекции, воспаления, аллергии, защиты от сердечнососудистых заболеваний, здоровой барьерной функции и восстановления клеток, и их уровни значительно снижаются или подвергаются понижающей регуляции на протяжении всего каскада.

[004] Кроме того, специфический гормональный дисбаланс между гормонами тревоги в верхней части каскада и иммунозащитными гормонами на дне каскада характерен для хронических стрессовых расстройств и вызывает целый ряд сопутствующих патологий, включая склонность к физическим травмам, депрессию, гиперлипидемию, атеросклероз, по причине нарушения работы иммунной системы, суицид, и общее значительное и измеримое уменьшение ожидаемой продолжительности жизни. Указанные сопутствующие патологии не

наблюдаются у здоровых индивидуумов, гормональный каскад которых демонстрирует естественную и нормальную реакцию на стресс.

[005] Например, нормальная повышающая регуляция кортизола в ответ на тяжелый кратковременный стресс осуществляет важную функцию уменьшения воспаления. Однако в аномальных условиях хронического стресса кортизол подвергается понижающей регуляции в ответ на хронический эмоциональный или психологический стресс. Здоровая повышающая регуляция кортизола выгодно стимулирует иммунную систему, в то время как аномальная понижающая регуляция приводит к опасным сопутствующим патологиям, включая гипертонию, повышенный холестерин и триглицериды, повышенную восприимчивость к вирусам и другим патогенам, боль в суставах, желудочно-кишечные расстройства, повышенный риск рака, увеличение пищевых и других аллергий, увеличение желудочно-кишечных заболеваний и повышенный риск аутоиммунных заболеваний.

[006] Значительный дисбаланс гормонов наиболее типично наблюдается в условиях, которые, в отличие от кратковременных физических и психических стрессов, включают постоянное и непрерывное воздействие стресса, включающего в первую очередь психологическую составляющую, хотя физический стресс также может присутствовать. Хотя причина, развитие и физические симптомы указанных заболеваний могут значительно варьироваться, общим компонентом является непрерывный и значительный психологический стресс, который разбалансирует гормональный каскад, что приводит к увеличению целого ряда противовоспалительных гормонов и уменьшению иммунозащитных компонентов. Так, хотя хронические стрессовые расстройства, такие как тяжелое психическое заболевание, посттравматическое стрессовое расстройство, шизофрения, биполярное расстройство, и другие хронические состояния, имеют широкий спектр

причин возникновения и поражают весьма различные популяции пациентов, каждое из них сопровождается идентифицируемой стрессовой реакцией в каскаде стероидных гормонов человека. Также в указанных пораженных популяциях характерно отсутствие тенденции нормализации реакции на стресс со временем, и наблюдается всеобъемлющий сдвиг гормональных значений на протяжении каскада, что является ненормальным и вызывает широкий ряд других патологий и сопутствующих патологий.

[007] Тяжелые психические заболевания (включая посттравматическое стрессовое расстройство (ПТСР), шизофрению, биполярное расстройство) сопровождаются сопутствующими патологиями, включая системную боль, перевозбуждение, депрессию, бессонницу, и когнитивные и поведенческие отклонения. Пациенты, страдающие от тяжелых психических заболеваний, при хроническом стрессе демонстрируют аномальный липидный профиль, приводящий к повышенному риску инсульта и инфаркта, повышенному риску иммунных нарушений, метаболическому синдрому и системному воспалению, воспалительным заболеваниями кишечника, атеросклерозу, вирусным и бактериальным инфекциям.

[008] Хотя для не получавших лечения хронических стрессовых расстройств существует ряд возможностей лечения, включая лекарственные средства и психотерапию, ни один из существующих вариантов лечения не направлен на характерный и хронический дисбаланс в каскаде стероидных гормонов. Хотя отдельные элементы гормонального каскада являлись мишенями предшествующих вариантов лечения, не было попыток предложить обобщенный, хотя и многосторонний подход к восстановлению равновесия в гормональном каскаде, в частности, путем направления в обратную сторону общей повышающей регуляции производства гормонов в верхней части

каскада и общей понижающей регуляции производства гормонов в нижней части каскада.

[009] Следовательно, существует нужда в новых составах и медицинских композициях и специфичных для конкретных заболеваний способах лечения, которые содействуют восстановлению равновесия в каскаде стероидных гормонов человека для противодействия аномальной повышающей регуляции определенных выбранных гормонов и аномальной понижающей регуляции других гормонов. Противодействие указанному дисбалансу будет снижать неблагоприятное действие хронического искажения гормонального каскада и, благодаря восстановлению здорового гормонального равновесия, облегчать симптомы, вызванные дисбалансом, включая уменьшение непосредственных симптомов связанных со стрессом расстройств, как психологических, так и физических, и включая уменьшение сопутствующих патологий.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0010] Отклонениям в гормональном каскаде можно противодействовать путем введения комбинации соединений, влияющих на регуляцию, синтез и метаболизм гормонов, и способствующих восстановлению общего равновесия в каскаде стероидных гормонов. Хотя диапазон условий, в которых наблюдаются аномальные гормональные показатели, варьируется, и конкретные изменения аномальных гормональных показателей по сравнению с нормальными могут отличаться, настоящее изобретение нормализует аномальные гормональные показатели, независимо от количественных различий в конкретных отклонениях, и восстанавливает более близкое к норме равновесие в гормональном каскаде.

[0011] Фармацевтические композиции согласно настоящему изобретению содержат компоненты, обеспечивающие синергетическое

действие при восстановлении равновесия в гормональном каскаде. Путем совместного введения указанных композиций, аномально сниженные или подверженные понижающей регуляции уровни выбранных стероидных гормонов можно увеличить путем включения в метаболизм существующих предшественников указанных соединений. Также аномальное снижение или понижающая регуляция других гормонов и выбранных предшественников гормонов ослабляется благодаря введению предшественников, которые увеличивают биосинтез и концентрации соединений, расположенных ниже в гормональном каскаде. Например, снижение предшественников гормонов (например, ДГЭА и прегненолона) приводит к увеличенному биосинтезу тестостерона, адиолов, эстрадиола, метаболитов эстрадиола и кортизола.

[0012] Первый компонент представляет собой специально выбранную комбинацию изофлавонов, которые сдвигают стероидный каскад в направлении от кортикостерона к «адиолам» (андростендиол, альдостерон, андростентриол, андростандиол, эстрадиол, 2-ОН-эстрадиол и 2-метоксиэстрадиол) и тестостерону. Предпочтительно, комбинацию изофлавонов получают из определенного природного источника, который дает предпочтительные относительные и абсолютные концентрации конкретных соединений изофлавонов, конкретнее, четырех отдельных изофлавонов, и наиболее конкретно, содержит минимальные концентрации двух конкретных изофлавонов, которые оказывают совместное метаболическое действие для достижения цели восстановления гормонального равновесия. Конкретнее, природный источник изофлавонов предпочтительно содержит по меньшей мере формонетин и биоханин А, и предпочтительно также дополнительно содержит генистеин и даидзеин.

[0013] Изофлавоновый компонент композиции может также содержать другие составляющие, указывающие на то, что источник выбранных

изофлавонов имеет природное происхождение. Они могут включать другие химические соединения, идентифицированные в полученных из природных источников изофлавонов, или растительные материалы, характерные для источника изофлавонов. Особенно предпочтительным источником выбранных изофлавонов является растение, широко известное как клевер луговой (*Trifolium pretense*), которое содержит четыре предпочтительных изофлавонов (формононетин, биоханин А, генистеин и даидзеин) в желаемых отношениях и концентрациях, и следы других элементов, соответствующие растительному материалу, полученному из источника клевера лугового. Указанные изофлавоны также являются противовоспалительными и обладают склонностью связываться с теми же центрами рецепторов, что и противовоспалительные гормоны в каскаде, благодаря чему уменьшается нужда в эндогенном биосинтезе и обеспечивается возможность сдвига синтеза гормонов от указанных гормонов к нижнему концу каскада стероидных гормонов. Известны другие источники каждого из предпочтительных изофлавонов, а также возможен химический синтез каждого из соединений согласно настоящему описанию, хотя по экономическим причинам и для равновесия между составляющими соединениями предпочтительным является природный источник клевер луговой.

[0014] Вторым компонентом является альфа-липоевая кислота фармацевтического качества, вводимая в выбранной форме, обладающей высокой активностью и физиологической доступностью. Конкретнее, предпочтительной формой альфа-липоевой кислоты является кислота, сильно обогащенная (R)-(+)-энантиомером (R-ЛК), действующая в качестве кофактора для ферментных комплексов. Предпочтительный состав по существу не содержит L-энантиомера, как минимум, имеет меньшее процентное содержание L-энантиомера по сравнению с (R)-энантиомером. Особенно предпочтительным

источником является улучшенная R-ЛК, обладающая повышенной биодоступностью, ограниченным содержанием неактивных компонентов и по меньшей мере 85 – 90 % (R)-энантиомера.

[0015] Третий компонент представляет собой L-дофамин или предшественник L-дофамина (L-3,4-дигидроксифенилаланин), специально выбранный ради биоактивности и предпочтительно полученный из природного источника. Предпочтительно, природным источником является экстракт *Muscuna pruriens*, содержащий леводопу (L-dopa). В присутствии других составляющих композиции согласно настоящему изобретению L-дофамин оказывает несколько полезных действий на восстановление равновесия каскада стероидных гормонов человека. Катехин-О-метилтрансфераза (COMT) катаболизирует леводопу и разрушает эстрадиол. *Muscuna pruriens* также обеспечивает биодоступный предшественник леводопы, который метаболизируется для достижения измеримого увеличения, или для сохранения номинально нормальных концентраций эстрадиола *in vivo*. Эстрадиол представляет собой предшественник 2-метоксиэстрадиола (2-МЭ), регулирует кровяное давление и действует как нейропротективный агент.

[0016] Способы согласно настоящему изобретению включают способы лечения группы состояний, характеризующихся устойчивыми отклонениями в каскаде стероидных гормонов человека. Указанные способы включают совместное введение композиций согласно настоящему описанию, а также составов указанных композиций с использованием выбранных ингредиентов, кофакторов, наполнителей и предшественников. Способы включают целенаправленные изменения в каскаде стероидных гормонов человека, включая понижающую регуляцию или снижение концентраций *in vivo* по меньшей мере холестерина и кортикостерона и снижение концентраций или активности катехин-О-метилтрансферазы (COMT). Способы включают

повышающую регуляцию или повышение концентраций *in vivo* по меньшей мере адиолов, включая конкретно 2-метокси-эстрадиол, андростендиол, андростентриол и андростандиол, и тестостерона.

[0017] Способы также включают обеспечение композиций согласно настоящему изобретению для влияния на концентрации *in vivo* предшественников гормонов для изменения нарушенного каскада гормонов, для возвращения каскада гормонов к «нормальному» состоянию, и для облегчения неблагоприятных действий нарушенных сдвигов гормонов. Способы включают способы получения трехкомпонентной композиции согласно настоящему изобретению, включая комбинирование каждого из предложенных соединений в их наиболее биодоступных и активных формах, включая окончательное получение лекарственных форм в виде любой лекарственной формы, подходящей для перорального введения, предпочтительно включая пилюли, суспензии, капсулы, жидкости, эмульсии и дисперсии. Способы включают введение выбранных диапазонов дозировок указанных трех компонентов согласно настоящему изобретению в синергетическом сочетании и в течение определенного периода времени, определенного для обеспечения совместной адсорбции и активности *in vivo* каждого из составляющих.

[0018] Состояния, на которые воздействуют способы введения согласно настоящему изобретению, включают хроническую вызванную стрессом патологию, характеризующуюся главным образом психической составляющей. Способы согласно настоящему изобретению включают введение фармацевтически активных концентраций композиций согласно настоящему описанию для лечения каждого из следующих состояний: посттравматического стрессового расстройства (ПТСР), фибромиалгии, повышенного кровяного давления, эклампсии и преэклампсии, воспалительного синдрома кишечника (ВСК), депрессии, включая послеродовую депрессию, и противоестественного роста

клеток. Способы также включают снижение острого психологического стресса, сопровождающего другие физические и психологические нарушения, включая психические заболевания, деменцию, в частности, деменцию с тельцами Леви, болезнь Паркинсона и абстиненцию при зависимости. Способы включают введение композиций согласно настоящему изобретению совместно с другими соединениями, вводимыми для лечения психологического стресса или лежащего в основе психологического или физического состояния, вызывающего психологический стресс. Например, лечение повышенного кровяного давления или стрессового расстройства часто включает другие фармацевтические композиции, вводимые совместно с композицией согласно настоящему изобретению. В данном контексте совместное введение означает доставку соединений согласно настоящему изобретению совместно с другим полезным терапевтическим соединением, благодаря чему оба оказывают одновременное полезное действие во временной интервал введения другого соединения.

[0019] Кроме того, благодаря снижающему стресс действию композиций согласно настоящему изобретению, соединения согласно настоящему описанию можно вводить в составе схемы для снижения применения другой композиции, когда желательна постепенная отмена, уменьшение или прекращение применения другой композиции. Для снижения эффектов зависимости, например, для аддиктогенных веществ, соединения согласно настоящему изобретению можно вводить как часть схемы постепенного снижения дозы, таким образом, чтобы введение другого соединения или аддиктогенного вещества уменьшалось со временем, при совместном введении соединений согласно настоящему описанию.

[0020] Синергизм между отдельными элементами соединений согласно настоящему изобретению позволяет относительно уменьшить концентрации или дозировки любого вводимого отдельного

компонента, при сохранении терапевтического действия. Например, ранее указывались дозировки изофлавонов в диапазоне 700 – 1500 мг, без значительного действия на весь диапазон вызванных стрессом расстройств. Композиции согласно настоящему изобретению, содержащие изофлавоны в сочетании с леводопой и предшественниками леводопы, вместе с (R)-(+)-липоевой кислотой, значительно снижают необходимую концентрацию соединений изофлавонов, которую необходимо вводить для обеспечения эффективности.

[0021] Любые или все трехкомпонентные композиции можно получить в виде лекарственной формы с замедленным высвобождением, которая изменяет фармакологический профиль всасывания и метаболизма в зависимости от лежащих в основе показаний, как описано ниже. Регламентирование времени введения включает подтверждение концентрации или дозировки вводимых композиций для фармакологической модели площади под кривой (ППК) или модели пиковой концентрации C_{max} , причем комбинация концентраций и дозировок является фармацевтически активной.

[0022] Как будет подробнее описано ниже, специальный выбор источника и композиции по меньшей мере трех отдельных компонентов фармацевтических композиций согласно настоящему изобретению обеспечивает значительные выгоды в биодоступности, активности, эффективности и переносимости. Кроме того, применение специально выбранных источников и композиций обеспечивает дозу, которая является переносимой и легко вводимой пациенту-человеку как часть обычного образа жизни и режима питания.

[0023] Как подробнее описано ниже, для предпочтительных вариантов реализации настоящего изобретения характерны специально выбранные абсолютные и относительные концентрации и отношения между минимальными тремя компонентами фармацевтической комбинации, а также выбранные отношения между двумя из трех и тремя из трех

компонентов согласно настоящему изобретению. Уравновешивание отношений и композиций отдельных компонентов улучшает способность композиций согласно настоящему изобретению возвращать каскад стероидных гормонов к более нормальному равновесию.

[0024] Хотя отдельные показания могут варьироваться в соответствии с источником стресса при лежащем в основе заболевании, предпочтительные варианты реализации настоящего изобретения включают диапазоны индивидуальных концентраций и отношений между компонентами, демонстрирующие синергию между отдельными компонентами при введении пациенту, нуждающемуся в указанном введении. Поскольку гормональный каскад, как можно видеть на прилагаемых чертежах, является сложной и сильно взаимосвязанной сетью химических реакций, минимальные концентрации и общее равновесие между отдельными композициями согласно настоящему изобретению обеспечивают более предпочтительный системный результат.

[0025] Композиции согласно настоящему изобретению подготавливают для перорального введения в лекарственной форме, которая хорошо переносится и не вызывает желудочно-кишечных нарушений, или не влияет другие лекарственные средства, применяемые для лечения стрессовых расстройств или сопутствующих патологий.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ЧЕРТЕЖЕЙ

[0026] Фигуры 1A – 1D: Фигуры 1A – 1D представляют собой гормональный каскад, показывающий развитие повышающей регуляции и понижающей регуляции в нормальных и вызванных стрессом условиях. Фигура 1A представляет собой базовый гормональный каскад

с противотревожными гормонами на «вершине» каскада и иммунными и кардиозащитными гормонами на «дне» каскада. Фигура 1В показывает как повышающую, так и понижающую регуляцию у хорошо тренированных марафонских бегунов. Фигура 1С показывает как повышающую, так и понижающую регуляцию у элитных солдат, подвергающихся экстремальному физическому стрессу и голоданию при тренировках на выживание. Фигура 1D показывает как повышающую, так и понижающую регуляцию при тяжелом психическом заболевании.

[0027] На Фигуре 2 показано воздействие композиций и способов согласно настоящему изобретению на тот же самый каскад стероидных гормонов человека, показывающее специфически выбранную повышающую и понижающую регуляцию различных компонентов каскада для облегчения хронического стрессового состояния, имеющего главным образом психическую составляющую.

[0028] Фигура 3 представляет собой химические структуры четырех предпочтительных изофлавоновых составляющих предпочтительного варианта реализации композиции согласно настоящему изобретению: формонетина, биоханина А, генистеина и даидзеина, и родового изофлавонового соединения, охватывающего выбранные соединения изофлавонов.

[0029] Фигура 4 представляет собой химическую структуру предпочтительного (R)-(+)-энантиомера альфа-липоевой кислоты (R-ЛК).

[0030] Фигура 5 представляет собой химическую структуру L-дофамина, причем предпочтительными являются формы L-дофамина или его предшественников природного происхождения.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0031] Определения:

[0032] Термин «терапевтически эффективное количество» в настоящем описании относится к концентрации или дозировке соединения, эффективной для лечения, облегчения или предотвращения определенного заболевания или состояния, или для оказания заметного терапевтического, профилактического или ингибирующего действия при введении человеку, страдающему от хронического стрессового расстройства, приводящего к нарушениям в каскаде стероидных гормонов человека.

[0033] Действие введения терапевтически эффективного количества композиций согласно настоящему изобретению можно определить путем измерения концентраций *in vivo* компонентов каскада, графически представленных на Фигуре 1, и включая наблюдаемые физиологические параметры, например, улучшение определенного клинического состояния, или уменьшение или отсутствием симптомов, или уменьшение или отсутствие сопутствующих патологий. Точное эффективное количество для субъекта будет зависеть от клинического состояния, массы и размеров тела и состояния здоровья субъекта, природы и степени выраженности состояния, и вида терапии или комбинации видов терапии, выбранных для введения совместно с композициями согласно настоящему изобретению.

[0034] В настоящем описании пациент, «нуждающийся в терапии равновесия стероидных гормонов», представляет собой пациента, который получил бы пользу от введения трех составляющих композиций согласно настоящему изобретению для облегчения расстройства, характеризующегося хроническим стрессом. Пациент может страдать от любого заболевания или состояния, для которого терапия, восстанавливающая гормональное равновесие, является компонентом терапевтически или физиологически полезной реакции, в частности, когда облегчение стрессовых расстройств уменьшает или устраняет симптомы или сопутствующие патологии.

[0035] Термины «совместное введение» или «совместно вводимый» означают, что 3 компонента композиций согласно настоящему изобретению вводят пациенту, нуждающемуся в терапии, восстанавливающей гормональное равновесие, в такой концентрации и дозировке, и с такой временной схемой, что указанные соединения действуют синергетически и *in vivo* для приведения в равновесие соединений, относительных соотношений соединений или метаболизма отдельных стадий, или всего гормонального каскада на Фигурах 1A – 1D, предпочтительно, совместное введение композиций согласно настоящему изобретению заметно изменяет метаболизм элементов стрессовой реакции в стероидном каскаде.

[0036] В целом, гормональный каскад при указанных состояниях проявляет себя повышением противовоспалительных гормонов, таких как альдостерон и кортизол, и снижением гормонов на «дне» каскада, таких как тестостерон и эстрадиол. Таким образом, предпочтительное терапевтическое действие заключается в «разблокировании» «блокировки» каскада стероидных гормонов и обеспечении нормального потока от противовоспалительных гормонов к адиолам (в частности, эстрадиолу) и тестостерону.

[0037] Физиологическая реакция на хронический стресс, включающий главным образом психическую составляющую, как указано выше, фундаментально отличается у пораженных пациентов по сравнению со здоровыми индивидуумами. Как показано на Фигурах 1A – 1D, характерные каскады стероидных гормонов, наблюдаемые в различных вызванных стрессом состояниях, включая хорошо тренированных марафонских бегунов (Фигура 1B), элитных солдат в условиях выживания (Фигура 1C), тяжелые психические заболевания, такие как ПТСР, шизофрения и биполярное расстройство (Фигура 1D), показывают сдвиги в гормональном каскаде, которые являются уникальными для нормальных состояний (Фигуры 1B и 1C). Различия

показывают временную понижающую регуляцию холестерина у пациентов с нормальной реакцией и повышающую регуляцию в условиях хронического стресса. Кортикостероид и кортизол в нормальном состоянии подвержены повышающей регуляции, в то время как при хроническом стрессе кортизол может быть подвержен понижающей регуляции. Сдвиг в направлении повышенной выработки ДГЭА, кортикостерона и альдостерона в «вершине» каскада можно наблюдать у элитных солдат (Фигура 1С), причем он постепенно возвращается к нормальным условиям. Указанные гормоны связаны со стрессом и тревогой. Как можно видеть на Фигуре 1D, поскольку предшественники эстрадиола и тестостерона, а также их метаболиты, снижены, также снижены те гормоны на «дне» каскада, которые участвуют в иммунной защите (инфекция, воспаление и аллергии), защите от сердечнососудистых заболеваний, содействию здоровой барьерной функции и восстановлению клеток. В дополнение к утрате указанных критически важных функций, пораженные пациенты подвержены ряду других состояний и сопутствующих патологий, наблюдаемых в группе пациентов, пораженных состояниями в диапазоне от тяжелых психических заболеваний, посттравматического стрессового расстройства (ПТСР), преэклампсии, фибромиалгии и прочего.

[0038] Как показано на Фигуре 1D, специально для пациентов с ПТСР и тяжелым психическим заболеванием, снижение или утрата функционирования в механизмах клеточного и специфического иммунитета приводит к повышенной восприимчивости к вирусным и бактериальным инфекциям, а также к снижению способности иммунной системы реагировать на указанные инфекции. Ослабление иммунного ответа может приводить к болям в суставах, желудочным расстройствам, несоответствующим аллергическим реакциям и диффузному ощущению боли. Кроме повышенного кровяного давления,

наблюдаемого при сниженном эстрадиоле, снижение эстрадиола может приводить к неблагоприятным действиям на восстановление клеток, поскольку метаболит эстрадиола, 2-метоксиэстрадиол (2МЭ), играет роль в превращении стволовых клеток в функциональные клетки, также снижение 2МЭ наблюдается при эклампсии и преэклампсии.

[0039] Композиция согласно настоящему изобретению представляет собой совместно вводимую комбинацию альфа-липоевой кислоты, растворимого экстракта клевера лугового и экстракта *Muscuna pruriens*, все из которых имеют природное происхождение, имеют обозначения согласно фармакопеи США (USP) и обладают подтвержденными профилями безопасности для энтерального введения в предлагаемых концентрациях. Введение указанной комбинации приводит к воздействию на поведение, которое включает антистрессовое действие, противотревожное, антидепрессивное, улучшение сна, снижение кровяного давления и общее улучшение качества жизни пациента. В более общем смысле, композиции согласно настоящему изобретению оказывают терапевтическое воздействие, заключающееся в искажении или ослаблении стрессовых путей, включая ослабление или регулирование путей метаболизма стероидных гормонов, подверженных аномальному воздействию при хронических стрессовых расстройствах.

[0040] Эффекты лечения включают уменьшение сопутствующих патологий, включая нарушения уровня глюкозы в крови, инфекции, воспаления, и общее качество жизни и ожидаемую продолжительность жизни. Следовательно, способы согласно настоящему изобретению включают увеличение скорости отклика на лечение и результативности лечения у групп пациентов, страдающих от хронических стрессовых расстройств, включающих основной психический компонент. Поскольку указанные составы согласно настоящему изобретению безопасно вводятся перорально и состоят из природных ингредиентов,

композиции согласно настоящему изобретению легко можно сочетать с традиционной медициной, фармацевтическим лечением без противопоказаний. Следовательно, композиции согласно настоящему изобретению включают конкретные составы согласно настоящему описанию, вводимые совместно с трициклическими антидепрессантами, ингибиторами моноаминоксидазы, селективными ингибиторами обратного захвата серотонина, другими антидепрессантами, и любыми психиатрическими медикаментами, включая, без ограничения, клозапин, оланзапин, и другие антипсихотические препараты второго поколения.

[0041] Хотя композиции предпочтительно получают из природных источников, и выбирают из конкретных источников, указанных в настоящем описании, все описанные соединения могут быть искусственно синтезированы. Поскольку природные источники являются предпочтительными, композиции согласно настоящему изобретению включают характерные композиции активных ингредиентов, выбранных из природных источников, а также побочные продукты, другие активные или инертные ингредиенты или другие химические или биологические характерные признаки, указывающие на природный источник активного ингредиента. Следовательно, хотя полностью синтетический вариант композиций согласно настоящему описанию мог бы быть эффективным, предпочтительными являются материалы из природных источников, и характерным признаком настоящего изобретения являются характерные химические профили, указывающие на природные источники для по меньшей мере одного отдельного ингредиента.

[0042] Рекомендованная терапевтическая суточная доза изофлавоновых соединений составляет 75 – 600 мг, 100 – 500 мг, 200 – 350 мг, более 240 мг и более 300 мг растворимого экстракта клевера лугового, предпочтительно, содержащего приблизительно 40 % или более

изофлавоновых соединений в природном источнике. Следовательно, в 300 мг природного составляющего клевера лугового, содержащего изофлавоны, приблизительно 120 – 140 мг будет составлять комбинация четырех основных предпочтительных изофлавоновых соединений.

[0043] Для компонента альфа-липоевой кислоты рекомендованная суточная доза составляет 300 – 600 мг, предпочтительно, 200 – 2350 мг и наиболее предпочтительно, 225 – 275 мг альфа-липоевой кислоты. Как указано ниже, предпочтительный состав включает по меньшей мере 80 – 90 % обогащение (R)-(+)-энантиомером и приготовлен в форме натриевой соли.

[0044] L-дофамин из растительного источника *Mucuna pruriens* присутствует в виде рацемической смеси и, как указано в настоящем описании, предпочтительно получен в виде экстракта природного продукта, хотя способы синтеза L-энантиомера также доступны. Рекомендованная суточная доза составляет предпочтительно 25 – 100 мг, более предпочтительно, 30 – 60 мг и наиболее предпочтительно, 15 – 40 мг в виде 15 % экстракта *Mucuna pruriens*, что дает, в зависимости от активности, суточную дозу от 2 мг до 6 мг активного ингредиента.

[0045] Пример 1. Изофлавоновое составляющее – источники, предпочтительные формы, дозировки.

[0046] Как указано выше, изофлавоновое составляющее предпочтительно получено из природного источника, является агликонируемым, отделено от сахаров в их природной гликозидной форме, и может быть получено путем ферментирования или любой формы экстракции, обеспечивающих получение такого профиля изофлавонового составляющего, как описано ниже. Предпочтительным растительным источником является экстракт клевера лугового чистоты согласно фармакопее США (USP), хотя ряд других видов растений могут обеспечить источники изофлавонов, включая, без ограничения, сою (*glycine max L.*), овощную фасоль (*phaseolus vulgaris L.*), проростки

люцерны (*medicago sativa* L.), проростки бобов мунг (*vigna radiata* L.), коровий горох (*vigna unguiculata* L.), корень кудзу (*pueraria lobata* L.), и особенно цветы клевера лугового и проростки клевера лугового (*trifolium pratense* L.), а также конские бобы.

[0047] Клевер луговой представляет собой однолетнее растение с трехдольными листьями и розовыми или красными цветами, которые обладают приятным ароматом и могут иметь цвет от белого до темно-красного. Клевер луговой относится к семейству бобовых и применяется во всем мире в качестве источника корма для скота, лошадей и овец, а также людьми в качестве источника белка в листьях и молодых проростках, доступен без рецепта в качестве неспецифического лекарственного средства для человека, и считается нетоксичным в суточной дозировке по меньшей мере 300 мг/сутки.

[0048] Экстракт клевера лугового обеспечивает источник каждого из критически важных изофлавонов, применяемых для содействия сдвигу каскада стероидных гормонов человека в направлении от кортизола и альдостерона к адиолам, эстрадиолу и тестостерону, и оказывает значительное полезное действие на стероидный каскад реакций при введении согласно настоящему описанию и с остальными активными соединениями, описанными в следующих примерах. Изофлавоны в некоторых аспектах химической структуры похожи на важные адиолы. Не ограничиваясь никакой теорией, объясняющей эффективность, предпочтительные изофлавоны могут связываться с рецепторами эстрогенов (агонисты β -рецептора эстрогена) в организме. Такое действие приводит к сниженным уровням и активности кортизона и других противовоспалительных гормонов, что приводит к увеличению предпочтительных метаболитов эстрогена и андрогена, таких как адиолы и тестостерон.

[0049] Хотя изофлавоны тестировали при некоторых стрессовых состояниях, см., например, Prolonged Stabilization of Amyotrophic Lateral

Sclerosis (ALS) with a Specially Fermented Soy Product (FSWW08): Case Report, *Journal of Nutritional Therapeutics*, 2013, 2, 8-21, композиция изофлавонов и относительные соотношения в составе должны тщательно регулироваться для достижения максимальной эффективности. Предпочтительный источник изофлавонов клевер луговой обеспечивает пороговые концентрации определенных ключевых изофлавонов, биоханина А и формонетина, а также благоприятные соотношения двух других ключевых изофлавонов, генистеина и даидзеина. Как показывают данные в таблице ниже, клевер луговой содержит особенно высокие количества формонетина и биоханина А, которые представляют собой основные составляющие согласно настоящему изобретению, но также содержит следовые количества генистеина и даидзеина, которые полезны, но необходимы в меньших концентрациях и дозировках. Следовательно, настоящее изобретение включает, без ограничения, композиции, содержащие формонетин и биоханин А в качестве основных составляющих и комбинацию изофлавонов. В отдельности, указанные два компонента, взятые по отдельности или вместе, могут составлять по меньшей мере 10 %, 20 %, 30 %, 40 %, 50 %, 60 %, 70 %, 80 % или 90 % от общего количества комбинации изофлавонов. Также, относительное соотношение формонетин: биоханин А варьируется от 1:5, включая 1:4, 1:3, 1:2, 1:1, 2:1, 3:1, 4:1 и 5:1, и включает конкретные значения, позволяющие отличить источник клевер луговой от источника сои или от других источников, для которых не характерны вышеуказанные отношения в агликонирующей форме.

[0050] Источник изофлавонового составляющего, применяемый при производстве композиций согласно настоящему изобретению, требует тщательного контроля над индивидуальными концентрациями и относительными концентрациями и соотношениями предпочтительных изофлавоновых соединений. Например, сравнение выбранных вкладов

отдельных изофлавонов между соей и клевером луговым из безрецептурных коммерческих источников ясно иллюстрирует различия в концентрациях.

[0051]	Изофлавоны	мг/образец сои	мг/образец клевера лугового
[0052]	Формононетин	0,14	29,35
[0053]	Биоханин А	0,00	14,47
[0054]	Генистеин	2,77	0,96
[0055]	Даидзеин	2,78	0,75

[0056] Andres et al. Determination of the isoflavone composition and estrogenic activity of commercial dietary supplements based on soy or red clover. *Food Funct.*, 2015, 6:2017-2025. Следовательно, даже если общее содержание изофлавонов приблизительно равно содержанию в природном источнике клевере луговом, несоответствие в относительных и абсолютных концентрациях предпочтительных изофлавоновых составляющих может значительно ухудшать эффективность. Кроме того, известно, что природные источники клевера лугового весьма изменчивы по концентрациям изофлавонов даже для четырех предпочтительных соединений. См. Variable Isoflavone Content of Red Clover Products Affects Intestinal Disposition of Biochanin A, Formononetin, Genistein, and Daidzein, *J. J. Alt. Compl. Med.* Volume 14, Number 3, 2008, pp. 287 – 297.

[0057] В предпочтительном варианте реализации источником изофлавонов является экстракт клевера лугового, содержащий 40 – 50 мг изофлавонов на таблетку, но содержание может варьироваться до ста или 200 мг на таблетку. Указанный экстракт, являющийся предпочтительным источником четырех основных изофлавонов, представлен под обозначением СОА с общим содержанием изофлавонов 39,7 %, в которое входят следующие: (биоханин А 19,4 %, формононетин 19,4 %, генистеин 0,6 % и даидзеин 0,3 %). На Фигуре 3

показаны химические структуры формонетина, биоханина А, даидзеина и генистеина, вместе с родовым агликонированным скелетом изофлавонона, замещение которого в положениях R₁ и R₂ позволяет получить четыре предпочтительных соединения. В предпочтительном составе согласно настоящему изобретению общее содержание изофлавонового составляющего равняется приблизительно 40 % или выше, относительно всей смеси. При этом биоханин А составляет приблизительно 16 – 22 %, формонетин составляет приблизительно 16 – 22 %, генистеин составляет приблизительно 0,4 – 0,8 % и даидзеин составляет приблизительно 0,2 – 0,4 %, при этом остальную часть материала составляет инертный растительный материал, характерный для рода *Trifolium* и конкретно для *Trifolium pratense*. Материал получают путем экстракции изофлавонов из растительного материала клевера лугового посредством мацерации растительного материала с водой и органическим растворителем для извлечения по меньшей мере 8 % (масс./масс.) изофлавоновых составляющих.

Изофлавоновое составляющее, общая суточная дозировка	Диапазон	Предпочтительно
	50 – 1400 мг	200 – 500
Биоханин А	20 – 600	50 – 100
Формонетин	20 – 600	50 – 100
Генистеин	5 – 100	10 – 40
Даидзеин	5 – 100	10 – 40

[0058] Пример 2. α -липоевая кислота (R)-(+)-C₈H₁₄O₂ (R-ЛК)

[0059] Известно, что α -липоевая кислота повышает холестерин у подвергающихся стрессу индивидуумов, который в свою очередь превращается в ДГЭА, адиолы и тестостерон. Изучали роль альфа-липоевой кислоты в энергетическом метаболизме и в защите от внутриклеточных повреждений, вызванных воздействием активных соединений кислорода (АФК). Повышающая регуляция или сохранение

концентраций *in vivo* указанных соединений способствует нормализации каскада стероидных гормонов человека. Альфа-липоевая кислота демонстрирует синергетическое действие с выбранными концентрациями изофлавонов, описанными в Примере 1 выше. Как показано на Фигуре 4, альфа-липоевая кислота представляет собой сераорганическое соединение, полученное из октановой кислоты, в норме содержится в эукариотических клетках и необходима для аэробного метаболизма. Альфа-липоевая кислота содержит два атома серы (C6, C8), соединенных дисульфидной связью, и тот и другой атомы серы могут находиться в более высоких степенях окисления. Атом углерода C6 является хиральным, и существует два энантиомера альфа-липоевой кислоты – (R)-(+)- и (L)-(-)-. Для целей настоящего изобретения предпочтительным является компонент альфа-липоевой кислоты, сильно обогащенный (R)-(+)-энантиомером. В особенно предпочтительном составе натриевая соль композиции, обогащенной (R)-(+)-энантиомером, обладает повышенной биодоступностью и растворимостью согласно выбранным параметрам состава. Предпочтительно, липоевая кислота содержит по меньшей мере 80 %, предпочтительно, по меньшей мере 90 % от общего содержания, (R)-(+)-энантиомера, и относительно мало (менее 2,0 %) нерастворимого полимера. Неочищенная композиция содержит от 9 до 10 % натрия и следы карбоната и растворимых полимеров натриевой соли (R)-липоевой кислоты. Испытания *in vivo* показали, что предпочтительный состав (R)-липоевой кислоты согласно настоящему описанию увеличивает биодоступность и растворимость. Предпочтительная композиция по существу не содержит органических растворителей, имеет определенную величину вращения $[\alpha]_D^{20} = +60 - +85$, и температуру плавления 240 – 250 °C, при этом разложение композиции начинается примерно при 210 °C. Размер частиц меньше, чем 40 мкм. Во время приготовления состава предпочтительное соотношение (R)-(+)-

энантиомера в компоненте сохраняют благодаря нагреванию не выше 50 °C.

[0060] Как указано выше, суточные дозировки (R)-альфа-липоевой кислоты составляют 300 – 600 мг, предпочтительно, 200 – 250 мг и наиболее предпочтительно, 225 – 275 мг α-липоевой кислоты. Компонент обогащен по меньшей мере 80 – 90 % (R)-(+)-энантиомера и приготовлен в виде натриевой соли.

[0061] Пример 3. Леводопа (*Mucuna pruriens*)

[0062] Как показано на Фигуре 5, леводопу (L-DOPA, L-дофамин, L-3,4-дигидроксифенилаланин-(S)-амино) вводят для компенсации недостаточного синтеза указанного нейротрансмиттера в нервных клетках. Однако, в отличие от дофамина, леводопа может пересекать гематоэнцефалический (мозговой) барьер и проникать в нервные клетки, в которых подвергается карбоксилированию с образованием дофамина. Леводопа также может окисляться до меланина, образуя лейкодопахром и допахром путем автоокисления или путем взаимодействия с тирозиназами (полифенолоксидазами).

[0063] Экстракт *Mucuna pruriens* содержит леводопу, который оказывает несколько прямых действий на гормональный каскад, включая повышение 2-метоксиэстрадиола (2МЭ) и понижение СОМТ. СОМТ катаболизирует леводопу и разрушает эстрадиол. *Mucuna pruriens* обеспечивает дополнительную леводопу, благодаря чему эстрадиол может сохраняться. Эстрадиол является предшественником 2МЭ, который обладает несколькими важными физиологическими действиями, включая снижение кровяного давления. Леводопу применяли в качестве лекарства против болезни Паркинсона, что указывает на его роль в качестве нейропротективного агента. Было показано, что биоактивные пептиды *Mucuna pruriens* обладают гиполипидемическим и антитромботическим действием. Леводопу экстрагируют из различных семян *Mucuna*, при этом сообщается о

выходе леводопы 1,9 %, в то время как простой способ экстракции горячей водой обеспечивает превосходное извлечение леводопы (3,1 – 6,1 %) из семян девяти видов рода *Mucuna*. Однако, хотя род *Mucuna* является предпочтительным источником леводопы, ряд других видов, указанных в Таблице 1 ниже, представляют собой природные источники леводопа.

[0064] Таблица 1. Растения, содержащие леводопу.

Растение	Часть растения	Леводопа (%)
<i>Alysicarpus rugosus</i>	Семена	0,65
<i>Bauhinia purpurea</i>	Семена	2,2
<i>Bauhinia racemosa</i>	Семена	0,73
<i>Canavaia ensiformis</i>	Семена	2,46
<i>Canavalia gladiata</i>	Семена	2,13
<i>Cassia floribunda</i>	Семена	1,1 – 1,9
<i>Cassia hirsute</i>	Семена	2,37 – 2,82
<i>Dalbergia retusa</i>	Семена	2,2
<i>Glycine wightii</i>	Семена	0,2
<i>Mucuna andreana</i>	Семена (без оболочки семян)	6,3 – 8,9
<i>Mucuna aterrima</i>	Семена	3,1
<i>Mucuna aterrima</i>	Семена (черные)	4,2
<i>Mucuna birdwoodina</i> <i>tutcher</i>	Семена	9,1
<i>Mucuna ochinchinensis</i>	Семена (зола)	0,96 – 4,2
Pericarp	Семена (зола)	0,09 – 0,22
	Листья (зола)	0,18 – 1,35
	Стебли (зола)	0,28 – 0,31
	Корни (зола)	0,14 – 0,16
<i>Mucuna cochinchinensis</i>	Семена	3 – 4

<i>Mucuna deeringiana</i>	Семена	2,7 – 3,13
<i>Mucuna gigantean</i>	Семена	1,50 -3,78
<i>Mucuna holtonii</i>	Семена 14,13	6,13 – 7,5
<i>Mucuna monosperma</i>	Семена	4,24 – 4,56
<i>Mucuna mutisiana</i>	Семена	3,9 – 6,8
<i>Mucuna pruriens</i>	Семена (без оболочки семян)	5,9 – 6,4
<i>Mucuna pruriens</i>	Семена	1,25 – 9,16
<i>Mucuna pruriens</i>	Семена (черные)	3,8
<i>Mucuna pruriens</i>	Целые бобы	4,02
Endocarp		5,28
<i>Mucuna pruriens</i> f. <i>hirsute</i>	Семена	1,4 – 1,5
<i>Mucuna pruriens</i> f. <i>utilis</i>	Семена	1,8
<i>Mucuna pruriens</i> var. <i>utilis</i>	Белый (целые семена)	4,96
<i>Mucuna pruriens</i> var. <i>utilizes</i>	Семена (белые)	6,08
<i>Mucuna pruriens</i> var. <i>utilizes</i>	Семена (пятнистые)	3,6
<i>Mucuna sloanei</i>	Семена	3,34 – 9,0
<i>Mucuna urens</i>	Семена	4,92 – 7,4
<i>Parkinsonia aculeate</i>	Семена	0,64
<i>Phanera vahlii</i>	Семена	2,35
<i>Pileostigma malabarica</i>	Семена	2,13
<i>Prosopis chilensis</i>	Семена	1,25
<i>Vicia faba</i> var. <i>minor</i>	Сухие семена	0,07
	Зеленые лопатки (целые недозрелые)	0,60

	Зеленое растение с лопатками	0,56
	Зеленое цветущее растение	0,40 – 0,46
	Зеленое вегетирующее растение	0,24 – 0,57
<i>Vicia narbonensis</i>	Зеленые лопатки (только кожура)	0,5
	Зеленое растение с лопатками	0,6
<i>Vigna aconitifolia</i>	Семена	0,20
<i>Vigna unguiculata</i>	Семена	0,45
<i>Vigna vexillata</i>	Семена	0,52 - 0,58

[0065] Следовательно, присутствие леводопы, которая, как полагали ранее, содержалась только в *Mucuna* и *Vicia*, было также обнаружено во многих других растениях, кроме указанных двух родов. Поэтому систематическое обследование указанных растений может обеспечить альтернативу синтетической леводопы, открывая новые пути для выращивания трав и терапии. Дофамин может существовать в виде рацемической смеси, но предпочтительно выделяется в форме, главным образом обогащенной L-формой. L-дофамин из вида растений *Mucuna pruriens* присутствует в виде рацемической смеси, и как указано в настоящем описании, его предпочтительно получают в виде экстракта природного продукта, хотя пути синтеза L-энантиомера легко доступны. Рекомендованная суточная доза составляет 25 – 100 мг, предпочтительно, 30 – 60 мг и наиболее предпочтительно, 15 – 40 мг, представленных в виде 15 % экстракта *Mucuna pruriens*, что соответствует, в зависимости от активности, 2 мг – 6 мг суточную дозу активного ингредиента.

[0066] Леводопу можно вводить в комбинации с ингибитором периферической декарбоксилазы, таким как карбидопа, для снижения превращения дофамина в его метаболиты. Леводопу можно также вводить совместно с витамином В6.

[0067] Пример 4. Комбинация трех элементов и синергия.

[0068] Совместное введение трех активных компонентов, описанных выше, будет восстанавливать предпочтительный каскад стероидов. Совместное введение определяют как одновременное введение трех компонентов согласно настоящему изобретению в такое время и в такой концентрации, которые обеспечивают синергетическое действие между по меньшей мере двумя, и предпочтительно всеми тремя указанными компонентами. Это включает снижение альдостерона и кортизона и повышение эстрадиола, 2-метоксиэстрадиола (2МЭ), тестостерона, и мощных иммунорегуляторных адиолов (например, андростендиола). Одновременно снижаются СОМТ (катехин-О-метилтрансфераза), фермент, разрушающий эстрадиол, и катехоламины (например, дофамин, эпинефрин и норэпинефрин).

[0069] Совместное введение трех указанных соединений способствует гормональному равновесию, приводя к уменьшению или облегчению симптомов вышеописанных состояний, или может фактически устранить само состояние. Как можно видеть на вышеуказанной фигуре, α -липоевая кислота вносит вклад в синтез холестерина, который необходим для синтеза стероидных гормонов. Введение противовоспалительных изофлавонов клевера лугового, которые связываются с теми же центрами рецепторов, что и противовоспалительные гормоны, будет снижать потребность в указанных гормонах (например, таких как альдостерон и кортизол), и, таким образом, обеспечит возможность сдвига синтеза гормонов от указанных гормонов в сторону гормонов на нижнем конце каскада. Этот сдвиг также обеспечивает возможность «нормализации» иммунной

системы, и благодаря повышению холестерина гормональный каскад может синтезировать предпочтительные гормоны, такие как адиола, тестостерон и эстрадиол.

[0070] Фармацевтическая композиция согласно настоящему изобретению может дополнительно содержать по меньшей мере один наполнитель, выбранный из разбавителя, связующего, дезинтегранта и смазывающего агента. Примеры разбавителя могут включать микрокристаллическую целлюлозу, лактозу, маннит, фосфат кальция и подобные вещества; примеры связующего могут включать повидон, гидроксипропилцеллюлозу, гидроксипропилметилцеллюлозу, поливиниловый спирт, карбоксиметилцеллюлозу натрия и подобные вещества; примеры дезинтегранта могут включать кросповидон, кроскармеллозу натрия, крахмал гликолят натрия и подобные вещества; и примеры смазывающего агента могут включать стеарат магния, стеарат кальция, стеарилфумарат натрия и подобные вещества.

[0071] Предпочтительно, разбавитель можно применять в количестве от 20 до 80 % по массе, связующее можно применять в количестве от 1 до 10 % по массе, дезинтегрант можно применять в количестве от 1 до 30 % по массе, и смазывающий агент можно применять в количестве от 0,5 до 5 % по массе, относительно общей массы композиции.

[0072] Фармацевтическую композицию согласно настоящему изобретению можно приготовить в виде состава для перорального введения. Типичные примеры состава для перорального введения могут включать порошки, таблетку, капсулу, гранулы или сироп, предпочтительно, таблетку или капсулу, но не ограничены указанными вариантами.

[0073] Фармацевтическую композицию согласно настоящему изобретению можно покрывать при помощи субстрата для покрытия, с целью предотвращения контакта композиции с руками или кожей пользователя. Субстрат для покрытия согласно настоящему

изобретению может включать субстрат для покрытия с быстрым высвобождением, такой как гидроксипропилцеллюлоза, гидроксипропилметилцеллюлоза, поливиниловый спирт, привитый полимер поливинилового спирта-полиэтиленгликоля (Kollicoat IR, BASF) и подобные вещества; субстрат для кишечнорастворимого покрытия, такой как сополимер (мет)акрилата (Eudragit, EVONIK), фталат гидроксипропилметилцеллюлозы, фталат-ацетат целлюлозы и подобные соединения; и субстрат для покрытия с замедленным высвобождением, такой как ацетат целлюлозы, этилцеллюлоза, поливинилацетат и подобные соединения. Субстрат для покрытия можно применять в количестве от 1 до 50 % по массе, предпочтительно, от 1 до 30 % по массе, относительно массы ядра без покрытия.

[0074] Пример 5 – Эндометриоз и связанные состояния

[0075] Эндометриоз, вторичная аменорея и аномальное маточное кровотечение, при отсутствии органической патологии, такой как подслизистые фиброиды или рак матки, обусловлены гормональным дисбалансом. Эти состояния сопровождаются болью и маточным кровотечением. Современные варианты лечения, ни один из которых полностью не эффективен, включают введение женских гормонов, норэтиндрона ацетата и прогестина. Способы согласно настоящему изобретению включают введение композиции согласно настоящему описанию для лечения эндометриоза у пациента, нуждающегося в указанном лечении.

[0076] Пример 6 – Фибромиалгия

[0077] Фибромиалгия представляет собой расстройство, характеризующееся распространенными мышечно-скелетными болями, сопровождающимися усталостью и проблемами со сном, памятью и настроением. Исследователи полагают, что при фибромиалгии усиливаются болевые ощущения за счет воздействия на путь передачи болевых сигналов в мозг. Симптомы иногда возникают после

физической травмы, хирургического вмешательства, инфекции или значительного психологического стресса. В других случаях симптомы постепенно накапливаются со временем без единственного триггерного события. Способы согласно настоящему изобретению включают введение композиции согласно настоящему описанию для лечения фибромиалгии у пациента, нуждающегося в указанном лечении.

[0078] Пример 7 – Тяжелое психическое заболевание и посттравматическое стрессовое расстройство

[0079] Хотя физическая основа тяжелых психических заболеваний и расстройств, таких как ПТСР, не до конца понятна, оба состояния могут возникать в результате острого или слабого травматического повреждения головного мозга или повторной контузии. ПТСР обычно рассматривают как взаимодействие между субъектом, травмирующим событием и социальным контекстом, который вызывает переход физического стрессового компонента в хроническое состояние в результате психического стрессового компонента. Наблюдалось, что ПТСР оказывает глубокое воздействие на иммунитет и воспалительные нарушения, и существует значительная корреляция между возникновением ПТСР и связанного с тяжелым психическим заболеванием (ТПЗ) стресса, и дисфункцией иммунной системы и хроническими заболеваниями, включающими воспалительный компонент. Хотя были отмечены сопутствующие патологии как для ПТСР, так и для ТПЗ, унифицированного лечения не существует. Соответственно, способ согласно настоящему изобретению включает введение терапевтически эффективного количества композиции согласно настоящему описанию пациенту, нуждающемуся в указанном лечении.

[0080] У индивидуумов может развиваться ПТСР после воздействия травматического события, такого как участие в боевых действиях, авария транспортного средства или сексуальное насилие. Симптомы

ПТСР могут включать кошмары, навязчивые мысли или явление повторного переживания, избегание ситуаций, напоминающих о травмирующем событии, чувство оцепенения или социальной отстраненности от семьи или друзей, и избыточное возбуждение (например, злость, раздражительность и вспыльчивость, или трудности с концентрацией). Избыточное возбуждение или избыточная бдительность включают быструю и выраженную реакцию на стрессовые факторы, которая может привести к озабоченности признаками нападения и эмоциональному дистрессу. Люди с ПТСР могут иметь другие трудности, такие как сложности с работой, отношениями или другие проблемы со здоровьем (например, депрессия, злоупотребление алкоголем или наркозависимость).

[0081] Пример 8 – Работа сердца и гипертония

[0082] Нарушение каскада стероидных гормонов приводит к некоторым отдельным сердечнососудистым сопутствующим патологиям. Наблюдения показали, что хронический стресс вносит вклад в острые и хронические заболевания, включая, без ограничения, атеросклероз, гипертонию, устойчивое повышенное кровяное давление, сосудистые нарушения и увеличение жесткости сосудов. Способы согласно настоящему изобретению включают введение композиции согласно настоящему описанию пациенту, нуждающемуся в терапевтическом вмешательстве по причине сердечнососудистых нарушений, вызванных хроническим психологическим стрессом.

[0083] Пример 9 – Зависимость от веществ и реабилитация

[0084] Хронический стресс является как причиной, так и результатом злоупотребления вызывающими зависимость веществами и абстиненции, и постоянное нарушение каскада стероидных гормонов является потенциальным долгосрочным эффектом злоупотребления вызывающими зависимость веществами. Способ согласно настоящему изобретению включает введение терапевтически эффективного

количества композиции согласно настоящему описанию пациенту, страдающему от злоупотребления вызывающими зависимость веществами, находящегося в состоянии абстиненции или применяющего стратегию постепенного уменьшения дозы для снижения вреда, связанного с длительным злоупотреблением вызывающими зависимость веществами. В методологии настоящего изобретения прямое терапевтическое введение композиций согласно настоящему изобретению можно применять как для снижения хронического стресса, приводящего к навязчивому желанию введения себе вызывающих зависимость веществ, так и для снижения стресса, связанного с абстиненцией или снижением дозы используемого вызывающего зависимость вещества, или для прямого снижения вызванных стрессом сопутствующих патологий в результате кратковременного и длительного злоупотребления вызывающими зависимость веществами.

[0085] Пример 10 – Сопровождаемая стрессом деменция.

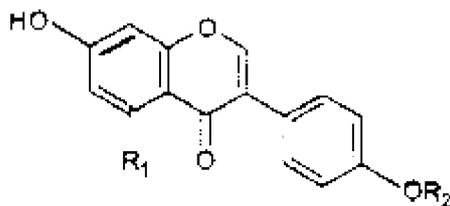
[0086] Обобщающий термин деменция включает несколько расстройств с различной физиологией, такие как болезнь Альцгеймера, деменция с тельцами Леви, и другие формы патологий, характеризующихся длительными когнитивными ухудшениями. Исследования обнаружили, что хронический психологический стресс, даже пережитый в середине жизни, может вносить вклад в ухудшение психической функции, сопровождающее любые расстройства, которые можно характеризовать как деменцию. Введение композиций согласно настоящему изобретению служит как для снижения вызванных стрессом физиологических явлений, приводящих к когнитивным нарушениям, так и для снижения сопутствующих патологий, сопровождающих стресс, вызванный утратой психической функции у пораженных пациентов.

[0087] Примеры, приведенные выше, предназначены только для иллюстрации различных вариантов применения настоящего изобретения. Следует понимать, что возможны различные модификации и варианты настоящего изобретения, учитывающие вышеуказанные идеи и, следовательно, входящие в объем прилагаемой формулы изобретения, практическая реализация настоящего изобретения может отличаться от описанных конкретных вариантов.

[0088] Все патенты и публикации, на которые ссылаются в настоящем документе, включены в него посредством ссылок в той же степени, как если бы они были отдельно и специально указаны как включенные посредством ссылки. Следует понимать, что хотя настоящее изобретение было конкретно описано посредством предпочтительных вариантов реализации и факультативных отличительных признаков, модификации и варианты идей, описанных в настоящей заявке, к которым может обратиться специалист в данной области техники, считаются включенными в объем настоящего изобретения.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Композиция, содержащая физиологически активную дозу:
 - (1) (R)-(+)-энантиомера альфа-липоевой кислоты;
 - (2) вещества природного происхождения, содержащего предшественник дофамина; и
 - (3) комбинации изофлавонов формулы



где

$R_1 = \text{H}$ или OH ,

$R_2 = \text{H}$ или CH_3 ,

и их комбинаций.

2. Композиция по п. 1, отличающаяся тем, что комбинация изофлавонов дополнительно содержит изофлавоновое соединение, в котором $R_1 = \text{H}$ и $R_2 = \text{CH}_3$, и $R_1 = \text{OH}$ и $R_2 = \text{CH}_3$, и их комбинации.
3. Композиция по п. 1, отличающаяся тем, что комбинация изофлавонов дополнительно содержит изофлавоновое соединение, в котором $R_1 = \text{H}$ и $R_2 = \text{H}$, и $R_1 = \text{H}$ и $R_2 = \text{OH}$, и их комбинации.
4. Композиция по п. 1, отличающаяся тем, что комбинация изофлавонов дополнительно содержит не относящиеся к изофлавонам соединения природного происхождения, входящие в состав клевера лугового.
5. Композиция по п. 1, отличающаяся тем, что указанное вещество природного происхождения дополнительно содержит не относящиеся к дофамину соединения природного происхождения, содержащиеся в *Muscina pruriens*.

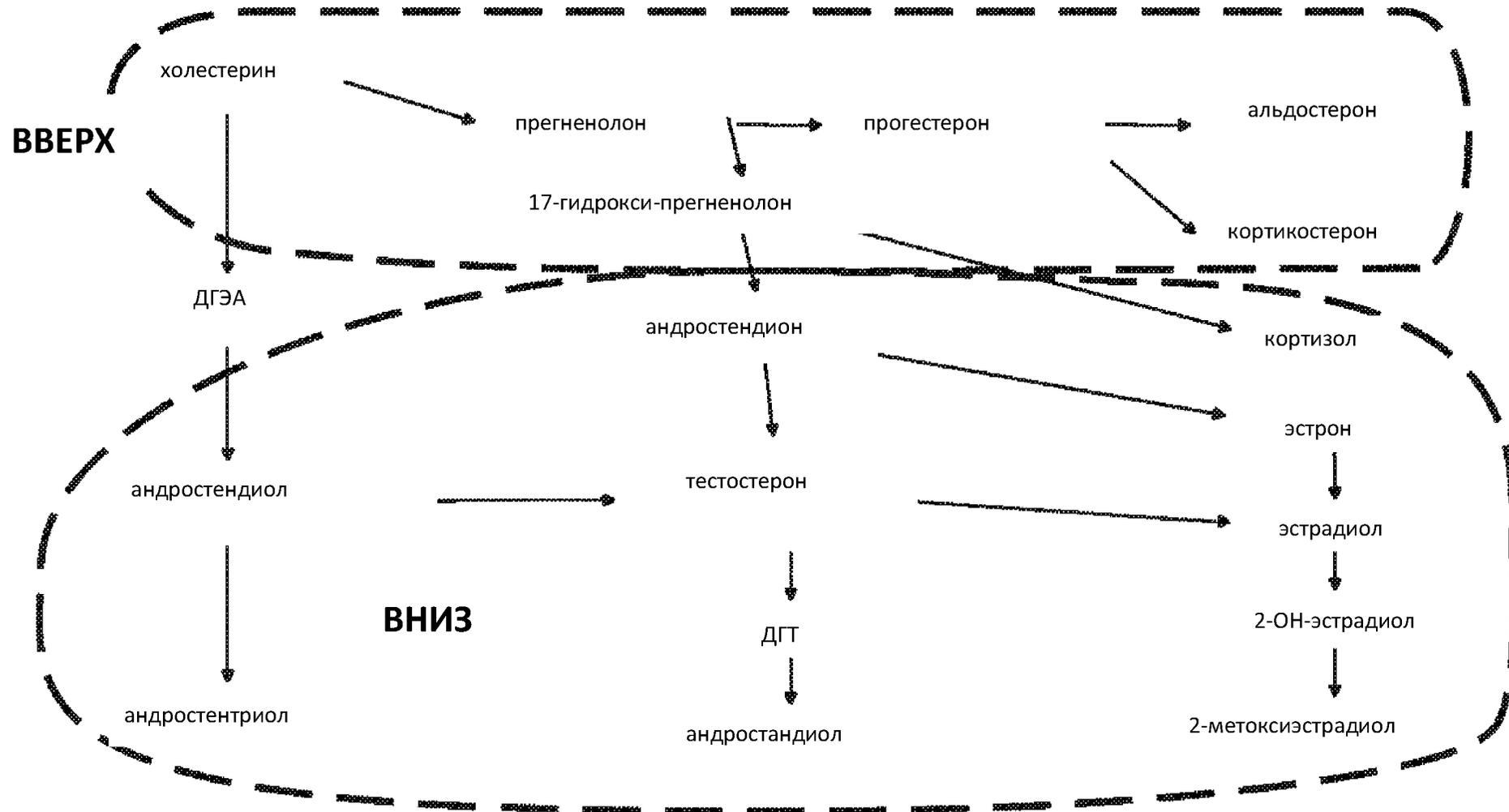
6. Композиция по п. 1, отличающаяся тем, что предшественник дофамина присутствует в растении вида, выбранном из группы, состоящей из видов, перечисленных в Таблице 1, и их комбинаций.
7. Композиция по п. 1, отличающаяся тем, что каждое составляющее из альфа-липоевой кислоты, предшественника дофамина природного происхождения и комбинации изофлавонов смешивают в единичной лекарственной форме с концентрацией предшественника дофамина природного происхождения по меньшей мере 2 мг активного ингредиента.
8. Композиция по п. 1, отличающаяся тем, что каждое составляющее из альфа-липоевой кислоты, предшественника дофамина природного происхождения и комбинации изофлавонов смешивают в единичной лекарственной форме с концентрацией предшественника дофамина природного происхождения от 2 мг до 6 мг активного ингредиента, или от 5 мг до 30 мг.
9. Композиция по п. 1, отличающаяся тем, что каждое составляющее из альфа-липоевой кислоты и предшественника дофамина природного происхождения смешивают в единичной лекарственной форме с содержанием комбинации изофлавонов 100 – 500 мг.
10. Композиция по п. 1, отличающаяся тем, что каждое составляющее из альфа-липоевой кислоты, предшественника дофамина природного происхождения и комбинации изофлавонов смешивают в единичной лекарственной форме с общим содержанием изофлавонов, содержащих комбинацию формонетина и биоханина А, по меньшей мере 240 мг.
11. Композиция по п. 1, отличающаяся тем, что каждое составляющее из альфа-липоевой кислоты, предшественника дофамина природного происхождения и комбинации изофлавонов смешивают в единичной лекарственной форме с общим содержанием изофлавонов по меньшей мере 300 мг.

12. Композиция по п. 1, дополнительно содержащая природные растительные ткани клевера лугового.
13. Композиция по п. 1, отличающаяся тем, что предшественник дофамина главным образом содержит L-форму дофамина и по существу не содержит D-формы дофамина.
14. Композиция по п. 1, дополнительно содержащая ингибитор декарбоксилазы периферической нервной системы.
15. Композиция по п. 1, дополнительно содержащая композицию В6.
16. Композиция по п. 1, отличающаяся тем, что доза альфа-липоевой кислоты по меньшей мере на 85 % обогащена R(+) энантиомером.
17. Композиция по п. 16, отличающаяся тем, что альфа-липоевая кислота представляет собой ее натриевую соль.
18. Применение композиции по любому из пп. 1 – 17 в качестве лекарственного средства.



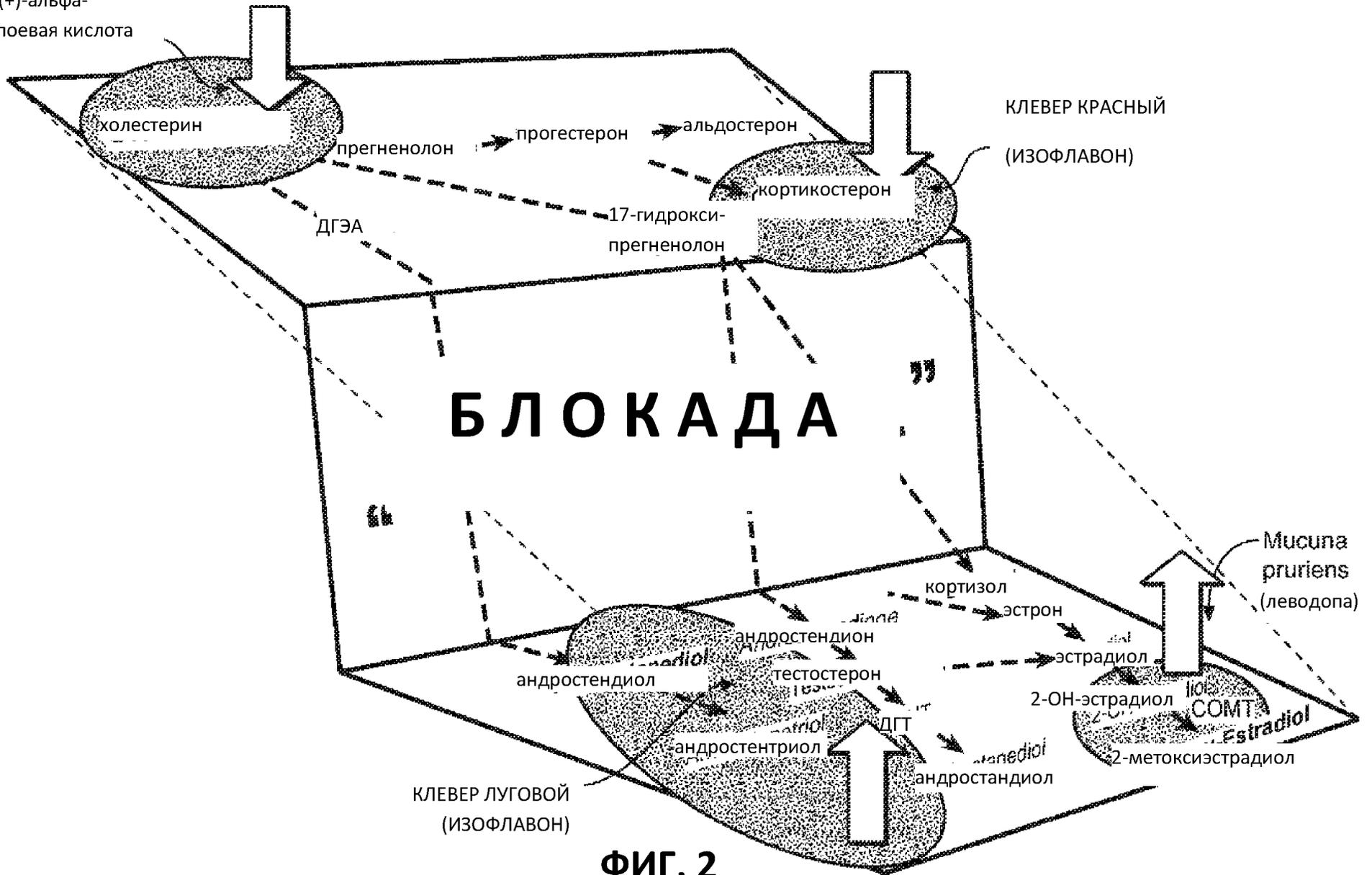
ФИГ. 1А

Каскад стероидных гормонов при ПТСР
и связанных со стрессом расстройствах

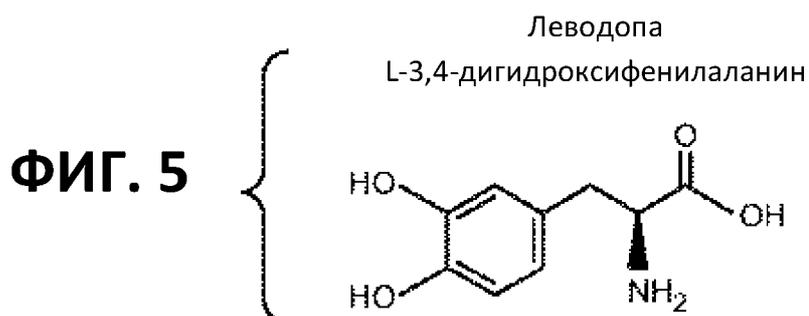
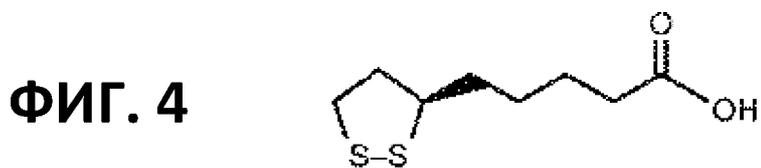
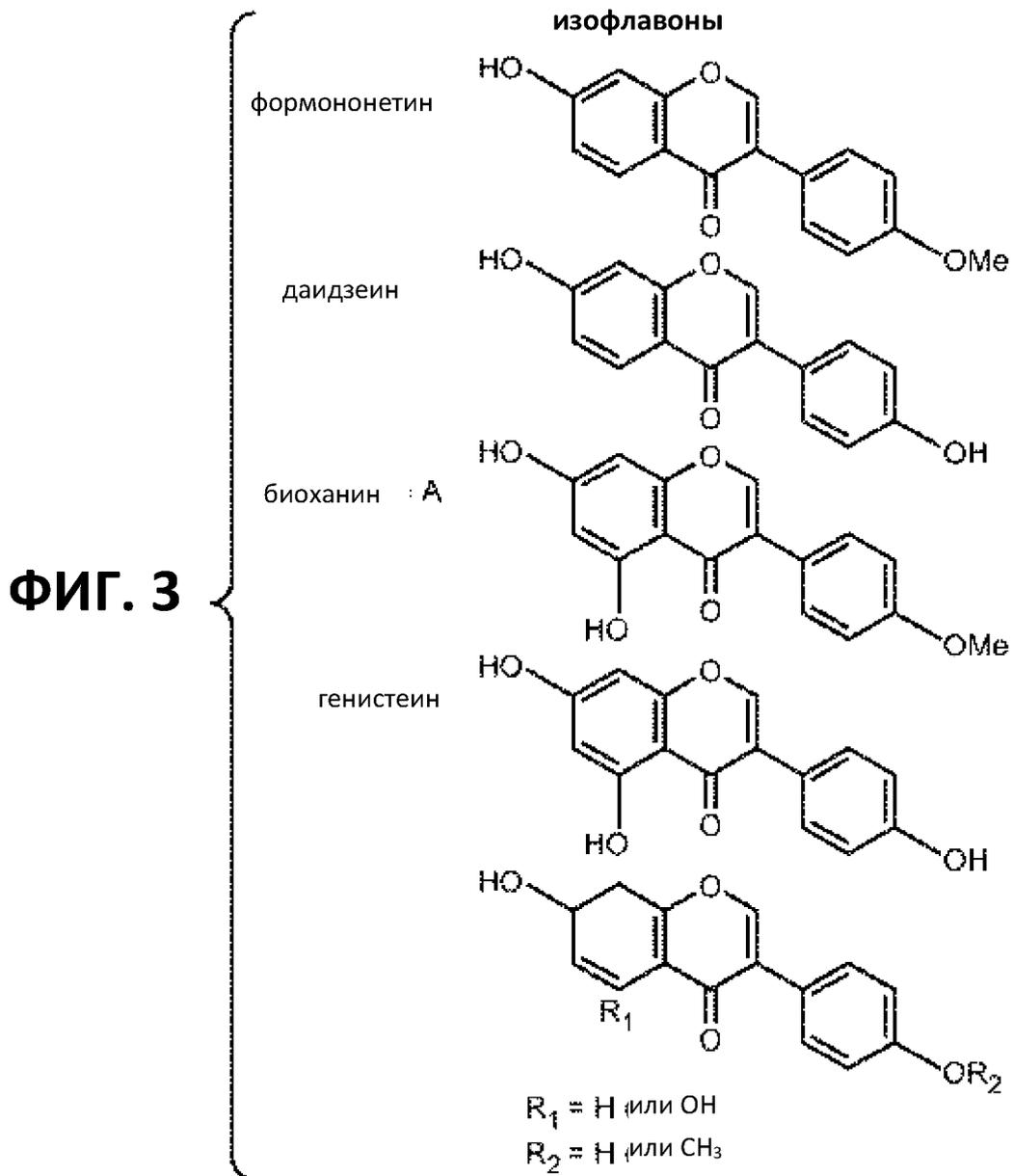


ФИГ. 1D

(R)(+)-альфа-
липоевая кислота



ФИГ. 2



PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference 3125-002WO1	FOR FURTHER ACTION		see Form PCT/ISA/220 as well as, where applicable, item 5 below.
International application No. PCT/US2018/035227	International filing date (<i>day/month/year</i>) 30 May 2018	(Earliest) Priority Date (<i>day/month/year</i>) 30 May 2017	
Applicant EMERSON, PAUL G.			

This international search report has been prepared by this International Searching Authority and is transmitted to the applicant according to Article 18. A copy is being transmitted to the International Bureau.

This international search report consists of a total of 2 sheets.

It is also accompanied by a copy of each prior art document cited in this report.

1. Basis of the report

a. With regard to the **language**, the international search was carried out on the basis of:

the international application in the language in which it was filed.

a translation of the international application into _____ which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1(b)).

b. This international search report has been established taking into account the **rectification of an obvious mistake** authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rule 43.6bis(a)).

c. With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application, see Box No. I.

2. **Certain claims were found unsearchable** (see Box No. II).

3. **Unity of invention is lacking** (see Box No. III).

4. With regard to the **title**,

the text is approved as submitted by the applicant.

the text has been established by this Authority to read as follows:

5. With regard to the **abstract**,

the text is approved as submitted by the applicant.

the text has been established, according to Rule 38.2, by this Authority as it appears in Box No. IV. The applicant may, within one month from the date of mailing of this international search report, submit comments to this Authority.

6. With regard to the **drawings**,

a. the figure of the drawings to be published with the abstract is Figure No. 2

as suggested by the applicant.

as selected by this Authority, because the applicant failed to suggest a figure.

as selected by this Authority, because this figure better characterizes the invention.

b. none of the figures is to be published with the abstract.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2018/035227

<p>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC(8) - A61K 38/22; A61K 39/395; A61K 45/00; C07D 311/26; C07D 311/34; C07D 311/36 (2018.01) CPC - A61K 38/22; A61K 39/395; A61K 45/00; C07D 311/26; C07D 311/34; C07D 311/36 (2018.05)</p> <p>According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC</p>														
<p>B. FIELDS SEARCHED</p> <p>Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) See Search History document</p> <p>Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched</p> <p>Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) See Search History document</p>														
<p>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Category*</th> <th>Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages</th> <th>Relevant to claim No.</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>A</td> <td>US 2012/0302942 A1 (DIPIERRO et al) 29 November 2012 (29.11.2012) entire document</td> <td>1-18</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>US 2015/0175645 A1 (GLAXOSMITHKLINE LLC) 25 June 2015 (25.06.2015) entire document</td> <td>1-18</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>US 2009/0292021 A1 (PICAUD et al) 26 November 2009 (29.11.2009) entire document</td> <td>1-18</td> </tr> </tbody> </table>			Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.	A	US 2012/0302942 A1 (DIPIERRO et al) 29 November 2012 (29.11.2012) entire document	1-18	A	US 2015/0175645 A1 (GLAXOSMITHKLINE LLC) 25 June 2015 (25.06.2015) entire document	1-18	A	US 2009/0292021 A1 (PICAUD et al) 26 November 2009 (29.11.2009) entire document	1-18
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.												
A	US 2012/0302942 A1 (DIPIERRO et al) 29 November 2012 (29.11.2012) entire document	1-18												
A	US 2015/0175645 A1 (GLAXOSMITHKLINE LLC) 25 June 2015 (25.06.2015) entire document	1-18												
A	US 2009/0292021 A1 (PICAUD et al) 26 November 2009 (29.11.2009) entire document	1-18												
<p><input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/> See patent family annex.</p>														
<p>* Special categories of cited documents:</p> <table border="0"> <tr> <td style="vertical-align: top;"> <p>"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</p> <p>"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date</p> <p>"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)</p> <p>"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</p> <p>"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</p> </td> <td style="vertical-align: top;"> <p>"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention</p> <p>"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone</p> <p>"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art</p> <p>"&" document member of the same patent family</p> </td> </tr> </table>			<p>"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</p> <p>"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date</p> <p>"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)</p> <p>"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</p> <p>"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</p>	<p>"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention</p> <p>"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone</p> <p>"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art</p> <p>"&" document member of the same patent family</p>										
<p>"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</p> <p>"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date</p> <p>"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)</p> <p>"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</p> <p>"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</p>	<p>"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention</p> <p>"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone</p> <p>"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art</p> <p>"&" document member of the same patent family</p>													
<p>Date of the actual completion of the international search 25 July 2018</p>		<p>Date of mailing of the international search report 27 AUG 2018</p>												
<p>Name and mailing address of the ISA/US Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents P.O. Box 1450, Alexandria, VA 22313-1450 Facsimile No. 571-273-8300</p>		<p>Authorized officer Blaine R. Copenheaver PCT Helpdesk: 571-272-4300 PCT OSP: 571-272-7774</p>												