

(19)



**Евразийское  
патентное  
ведомство**

(21) **202090460** (13) **A1**

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

(43) Дата публикации заявки  
**2020.05.28**

(22) Дата подачи заявки  
**2018.08.14**

(51) Int. Cl. *A61K 31/198* (2006.01)  
*A61K 31/221* (2006.01)  
*A61K 38/00* (2006.01)  
*A61K 45/06* (2006.01)  
*A61K 9/00* (2006.01)  
*A23L 2/00* (2006.01)  
*A61P 9/10* (2006.01)  
*A61P 25/00* (2006.01)  
*A61P 25/28* (2006.01)  
*A61P 43/00* (2006.01)

**(54) КОМПОЗИЦИИ И СПОСОБЫ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ НЕЙРОНАЛЬНОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ**

(31) **62/545,364; 62/614,198; 62/697,690**

(32) **2017.08.14; 2018.01.05; 2018.07.13**

(33) **US**

(86) **PCT/US2018/046659**

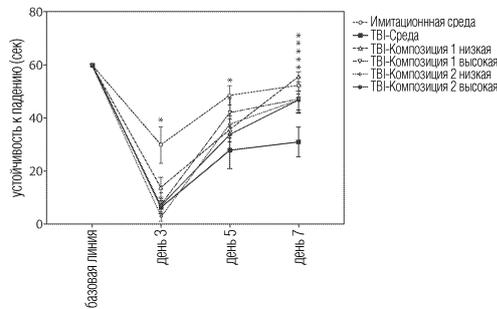
(87) **WO 2019/036442 2019.02.21**

(71) Заявитель:  
**ЭКССЕЛЛА ХЕЛТ ИНК. (US)**

(72) Изобретатель:  
**Де Рьенцо Джанлука, Афейя Раффи,  
Кэрролл Шон, Расселл Мэттью (US)**

(74) Представитель:  
**Медведев В.Н. (RU)**

(57) Настоящее изобретение относится к композициям и способам лечения или профилактики нейронального повреждения у больного, например больного с риском или страдающего травматическим повреждением головного мозга или инсульта.



**202090460**

**A1**

**A1**

**202090460**

## ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-561250EA/011

### КОМПОЗИЦИИ И СПОСОБЫ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ НЕЙРОНАЛЬНОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ

#### Родственные заявки

Согласно настоящей заявке испрашивается приоритет в соответствии с заявками на патент США с серийным № 62/545364, поданной 14 августа 2017 г., серийным № 62/614198, поданной 5 января 2018 г. и серийным № 62/697690, поданной 13 июля 2018 г., полное содержание каждой из которых включено в настоящий документ посредством ссылки.

#### Предшествующий уровень техники

Травматическое повреждение головного мозга (ТВИ) является основной причиной смерти и инвалидности среди детей и молодежи в Соединенных Штатах Америки. По оценкам 3 миллиона американцев ежегодно получают ТВИ. Травматическое повреждение головного мозга (ТВИ) характеризуется нарушением нормальной функции мозга вследствие сильного внешнего воздействия. Несмотря на то, что ТВИ может быть слабым и не вызывать долговременную инвалидность, ТВИ также является основной причиной инвалидности и даже смерти во всем мире. Несмотря на число случаев ТВИ, современные терапии нацелены на стабилизацию пациента без предупреждения дальнейшего повреждения и не направлены на нейрональное повреждение, вызываемое травмой.

Почти 800000 человек в США ежегодно получают инсульт, где примерно у трех четвертей пациентов инсульт является первичным. Инсульт является пятой основной причиной смерти в США, приводя к смерти почти 130000 людей в год, и является главной причиной длительной инвалидности. Ишемический инсульт происходит, когда сгусток или масса блокирует кровеносный сосуд, перекрывая кровоток в часть мозга. Приблизительно 87% инсультов классифицируют как ишемические. Применяемые в настоящее время терапии инсульта включают внутривенные тромболитические средства, которые характеризуются ограниченным интервалом эффективности действия после наступления инсульта, побочными эффектами (например, риском внутримозгового кровоизлияния) и противопоказаниями (например, применение антикоагулянтов или неуправляемая гипертензия).

Таким образом, все еще существует потребность в средствах для лечения нейронального повреждения, такого как ТВИ и инсульт.

#### Сущность изобретения

В настоящем документе представлена композиция (Активное Вещество), содержащая аминокислотные группы, которые применимы для улучшения одной или обеих функций из нейрональной функции или когнитивной функции, *например*, у больного, имеющего нейрональное повреждение. Композиция может применяться в способе лечения (*например*, реверсирования, снижения тяжести, уменьшения интенсивности или предупреждения) нейронального повреждения (*например*,

травматического повреждения головного мозга (ТВИ) или инсульта) у больного (например, человека), нуждающегося в таком лечении. Способ дополнительно может включать мониторинг больного на предмет снижения выраженности одного или нескольких симптомов нейронального повреждения после введения композиции, например, в таком случае, когда у больного проявляется снижение выраженности одного или нескольких симптомов после введения композиции.

В одном аспекте в настоящем изобретении представлена композиция (Активное Вещество), содержащая, состоящая из или по существу состоящая из: а) группы аминокислоты с разветвленной цепью (BCAA), выбранной из аминокислотной группы лейцина, аминокислотной группы изолейцина, аминокислотной группы валина или комбинации из двух или трех групп BCAA; б) группы N-ацетилцистеина (NAC); и с) группы ацетил-L-карнитина (ALCAR); в которой по меньшей мере одна аминокислотная группа из (а)-(с) не представлена в виде пептида длиной более 20 аминокислотных остатков.

В некоторых вариантах осуществления глутамин отсутствует или, если присутствует, то присутствует в количестве менее чем: 10 масс.%, 5 масс.%, 4 масс.%, 3 масс.%, 2 масс.%, 1 масс.%, 0,5 масс.%, 0,1 масс.%, 0,05 масс.%, 0,01 масс.%, 0,001 масс.% или менее от общей массы белковых компонентов или всех компонентов композиции (в виде сухого вещества).

В некоторых вариантах осуществления композиция дополнительно содержит (d) группу креатина. В некоторых вариантах осуществления группа креатина не представлена в виде пептида длиной более 20 аминокислотных остатков. В некоторых вариантах осуществления группу креатина выбраны из Таблицы 1. В некоторых вариантах осуществления группа креатина представляет собой креатин или его соль или дипептид или его соль или трипептид или его соль, содержащие креатин.

В другом аспекте в настоящем изобретении представлена композиция, содержащая, содержащая, состоящая из или по существу состоящая из: а) группы аминокислоты с разветвленной цепью (BCAA), выбранной из аминокислотной группы лейцина, аминокислотной группы изолейцина, аминокислотной группы валина или комбинации из двух или трех групп BCAA; б) группы N-ацетилцистеина (NAC); и с) ацетил-L-карнитина (ALCAR) или его соли или дипептида или его соли или трипептида или его соли, содержащих ALCAR; в которой по меньшей мере одна аминокислотная группа из (а)-(с) не представлена в виде пептида длиной более 20 аминокислотных остатков.

В другом аспекте в настоящем изобретении представлена композиция, содержащая, состоящая из или по существу состоящая из: а) лейцина, изолейцина и валина; б) N-ацетилцистеина (NAC); и с) ацетил-L-карнитина и/или креатина.

В некоторых вариантах осуществления две, три, четыре или пять аминокислотных групп из (а)-(с) не представлены как пептид длиной более 20 аминокислотных остатков.

В некоторых вариантах осуществления общий масс.% из (а)-(с) (например, трех,

четырёх или пяти аминокислотных групп в (а)-(с)) превышает общий масс.% других белковых компонентов (например, белка сыворотки молока) или небелковых компонентов (или обоих) в композиции (*например*, в виде сухого вещества), *например*, общий масс.% (а)-(с) составляет по меньшей мере: 50 масс.%, 75 масс.%, или 90 масс.% от общей массы белковых компонентов или всех компонентов в композиции (*например*, в виде сухого вещества).

В некоторых вариантах осуществления одна, две, три, четыре или пять аминокислотных групп в (а)-(с) находятся в одной или обеих формах из формы свободной аминокислоты или формы соли аминокислоты в композиции, *например*, по меньшей мере: 35 масс.%, 40 масс.%, 42 масс.%, 45 масс.%, 50 масс.%, 75 масс.%, 80 масс.%, 90 масс.%, или более от общей массы композиции (*например*, в виде сухого вещества) представляют собой три, четыре или пять аминокислотных групп в (а)-(с) в одной или обеих формах из формы свободной аминокислоты или формы соли аминокислоты в композиции.

В некоторых вариантах осуществления композиция не содержит пептид длиной более 20 аминокислотных остатков (*например*, белок сыворотки молока), или, если пептид длиной более 20 аминокислотных остатков присутствует, пептид присутствует в количестве менее чем: 10 масс.%, 5 масс.%, 1 масс.%, 0,5 масс.%, 0,1 масс.%, 0,05 масс.%, 0,01 масс.%, 0,001 масс.% или менее от общей массы белковых компонентов или всех компонентов композиции (*например*, в виде сухого вещества).

В некоторых вариантах осуществления композиция содержит комбинацию из 19 или меньше, 18 или меньше, 15 или меньше, 12 или меньше, или 10 или меньше аминокислотных групп. В некоторых вариантах осуществления комбинация содержит по меньшей мере: 42 масс.%, 75 масс.%, или 90 масс.% от общей массы белковых компонентов или всех компонентов в композиции (*например*, в виде сухого вещества).

В некоторых вариантах осуществления масс.% группы ВСАА или комбинации из двух или трех групп ВСАА (например, одной, двух или трех аминокислотных групп лейцина, аминокислотной группы изолейцина или аминокислотной группы валина), группы НАС и группы АLCAR (например, АLCAR или его соль или дипептид или его соль или трипептид или его соль, содержащие АLCAR) в комбинации составляет по меньшей мере 20 масс.% от общей массы белковых компонентов или всех компонентов в композиции (в виде сухого вещества), например, масс.% группы ВСАА или комбинации из двух или трех групп ВСАА, группы НАС и группы АLCAR в комбинации составляет по меньшей мере: 30 масс.%, 40 масс.%, 50 масс.%, 60 масс.%, 70 масс.%, 80 масс.%, 90 масс.% или более от общей массы белковых компонентов или всех компонентов в композиции (в виде сухого вещества).

В некоторых вариантах осуществления масс.% группы НАС составляет по меньшей мере 3 масс.% от общей массы белковых компонентов или всех компонентов в композиции (в виде сухого вещества), например, масс.% группы НАС составляет по меньшей мере: 4 масс.%, 5 масс.%, 6 масс.%, 7 масс.%, или 8 масс.% от общей массы белковых компонентов или всех компонентов в композиции. Необязательно НАС

составляет не более 25 масс.% от общей массы белковых компонентов или всех компонентов в композиции в виде сухого вещества.

В некоторых вариантах осуществления масс.% группы ALCAR (например, ALCAR или его соли или дипептида или его соли или трипептида или его соли, содержащих ALCAR) составляет по меньшей мере 1 масс.% от общей массы белковых компонентов или всех компонентов в композиции (в виде сухого вещества), например, масс.% группы ALCAR составляет по меньшей мере: 2 масс.%, 3 масс.%, или 4 масс.% от общей массы белковых компонентов или всех компонентов в композиции (в виде сухого вещества). Необязательно, ALCAR составляет не более 10 масс.% от общей массы белковых компонентов или всех компонентов в композиции в виде сухого вещества.

В некоторых вариантах осуществления, где композиция содержит все три группы ВСАА, группу NAC и группу ALCAR, массовое отношение аминокислотная группа лейцина:аминокислотная группа изолейцина:аминокислотная группа валина:группа NAC:группа ALCAR составляет  $10 \pm 15\% : 10 \pm 15\% : 10 \pm 15\% : 3 \pm 15\% : 1,2 \pm 15\%$ , где отношения определяют на основании эквивалентного количества каждой аминокислоты в виде свободной кислоты.

В некоторых вариантах осуществления, где композиция содержит все три группы ВСАА, группу NAC, группу ALCAR и группу креатина, массовое отношение аминокислотная группа лейцина:аминокислотная группа изолейцина:аминокислотная группа валина:группа NAC:группа ALCAR: группа креатина составляет  $10 \pm 15\% : 10 \pm 15\% : 10 \pm 15\% : 3 \pm 15\% : 1,2 \pm 15\% : 20 \pm 15\%$ , где отношения определяют на основании эквивалентного количества каждой аминокислоты в виде свободной кислоты.

В некоторых вариантах осуществления композиция обладает способностью вызывать один, два, три, четыре, пять, шесть, семь, восемь, девять эффектов или все эффекты из: а) увеличения анаплероза цикла ТСА или выработки АТФ; б) защиты митохондрий от притока кальция; с) уменьшения свободных радикалов или активных окислительных форм (ROS); d) снижения уровня провоспалительных цитокинов, например, от активации одного или обоих из аномальной микроглии или астроцитов; е) уменьшения микроглиального ответа на провоспалительные сигналы (например, фенотипа М1 микроглии на фенотип М2 микроглии); f) увеличения нейрональной сигнальной функции (например сигнальной функции гиппокампа); g) уменьшения воспаления (например, воспаления ткани мозга); h) увеличения ионного потока; i) увеличение митохондриальной функции; или j) уменьшения синаптической дисфункции.

В некоторых вариантах осуществления одна, две, три, четыре или пять аминокислотных групп в (а)-(с) выбраны из Таблицы 1.

В некоторых вариантах осуществления композиция (например, Активное Вещество) содержит, состоит из или по существу состоит из: а) аминокислотной группы лейцина, выбранной из: i) L-лейцина или его соли, ii) дипептида или его соли или трипептида или его соли, содержащих L-лейцин, или iii)  $\beta$ -гидрокси- $\beta$ -метилбутирата (НМВ) или его соли; б) группы NAC, которая представляет собой NAC или его соль или

дипептид или его соль или трипептид или его соль, содержащие NAC; и с) группы ALCAR, которая представляет собой ALCAR или его соль или дипептид или его соль или трипептид или его соль, содержащие ALCAR.

Необязательно, в любой из приведенных выше композициях Активного Вещества, содержащих аминокислотную группу изолейцина, аминокислотная группа изолейцина представляет собой L-изолейцин или его соль или дипептид или его соль, или трипептид или его соль, содержащие L-изолейцин. Необязательно, в любой из приведенных выше композициях Активного Вещества, содержащих аминокислотную группу валина, аминокислотная группа валина представляет собой L-валин или его соль или дипептид или его соль или трипептид или его соль, содержащие L-валин.

В некоторых вариантах осуществления композиция содержит, состоит из или по существу состоит из: L-лейцина или его соли, L-изолейцина или его соли, L-валина или его соли, NAC или его соли и ALCAR или его соли (например, ALCAR HCl). В некоторых вариантах осуществления композиция содержит, состоит из или по существу состоит из: L-лейцина или его соли, L-изолейцина или его соли, L-валина или его соли, NAC или его соли, ALCAR или его соли (например, ALCAR HCl) и креатина или его соли.

В некоторых вариантах осуществления композицию (например, Активное Вещество) составляют вместе с фармацевтически приемлемым носителем. В некоторых вариантах осуществления композицию (например, Активное Вещество) составляют в виде композиции для питания. В некоторых вариантах осуществления композицию для питания выбраны из медицинской пищи, функциональной пищи или добавки.

В другом аспекте в настоящем изобретении предоставлен способ улучшения одной или обеих функций из нейрональной функции или когнитивной функции, включающий введение больному эффективного количества композиции (например, Активного Вещества) согласно любому из аспектов или вариантов осуществления, раскрытых в описании настоящего изобретения, посредством чего улучшают одну или обе функции из нейрональной функции или когнитивной функции у больного.

В другом аспекте в настоящем изобретении предоставлен способ снижения выраженности симптома инсульта, выбранного из одного, двух, трех, четырех, пяти, шести, семи, восьми, девяти, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16 или более (например, всех) симптомов из: нарушения чувствительности, нарушения равновесия, потери памяти, слабости лицевой мускулатуры, опущения века, паралича (например, гемиплегии), сниженной сенсорной чувствительности, сниженных рефлексов, слабости языка, непроизвольного движения глаз, выпадения поля зрения, афазии, возросшей дезориентации, вертиго, сниженной речевой способности (например, апраксии), сниженной способности к ходьбе или сниженной моторной координации, способ, включающий введение больному эффективного количества композиции, содержащей: а) группу аминокислоты с разветвленной цепью (BCAA), выбранную из аминокислотной группы лейцина, аминокислотной группы изолейцина, аминокислотной группы валина или комбинации из двух или трех групп BCAA; б) группу N-ацетилцистеина (NAC); и с)

группу ацетил-*l*-карнитина (ALCAR); в которой по меньшей мере одна аминокислотная группа из (а)-(с) не представлена в виде пептида длиной более 20 аминокислотных остатков, посредством чего снижают выраженность одного, двух, трех, четырех, пяти, шести, семи, восьми, девяти, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16 или более (например, всех) симптомов.

В некоторых вариантах осуществления введение композиции приводит в результате к снижению выраженности одного двух, трех, четырех, пяти, шести, семи, восьми, девяти, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16 или более (например, всех) симптомов после периода лечения, составляющего от 6 часов до 24 часов.

В другом аспекте в настоящем изобретении предоставлен способ снижения выраженности симптома травматического повреждения головного мозга (ТВИ), выбранного из одного, двух, трех, четырех, пяти, шести семи, восьми, девяти, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18 или более (например, всех) симптомов из когнитивных дефицитов, головокружения, потери слуха, головной боли (например, частой головной боли), потери сознания, потери памяти, дезориентации, нарушения сна, тошноты, нарушения равновесия, утомляемости, сонливости, нечеткого зрения, звона в ушах, светочувствительности, чувствительности к звуку, сниженной способности к концентрации внимания, эмоциональной лабильности, или повышенного беспокойства, способ, включающий введение больному эффективного количества композиции содержащей: а) группу аминокислоты с разветвленной цепью (BCAA), выбранную из аминокислотной группы лейцина, аминокислотной группы изолейцина, аминокислотной группы валина или комбинации из двух или трех групп BCAA; б) группы *N*-ацетилцистеина (NAC); и с) группы ацетил-*l*-карнитина (ALCAR); в которой по меньшей мере одна аминокислотная группа из (а)-(с) не представлена в виде пептида длиной более 20 аминокислотных остатков, посредством чего снижают выраженность одного, двух, трех, четырех, пяти, шести, семи, восьми, девяти, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16 17, 18 или более (например, всех) симптомов.

В некоторых вариантах осуществления введение композиции приводит в результате к снижению выраженности одного двух, трех, четырех, пяти, шести, семи, восьми, девяти, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18 или более (например, всех) симптомов после периода лечения, составляющего от 6 часов до 24 часов.

В другом аспекте в настоящем изобретении предоставлен способ лечения или профилактики нейронального повреждения, включающий введение больному эффективного количества композиции согласно любому из аспектов и вариантов осуществления, раскрытых в описании настоящего изобретения, посредством чего проводят лечение или предупреждение нейронального повреждения.

В некоторых вариантах осуществления больной имеет риск получения или перенес, например, слабое ТВИ (сотрясение).

В некоторых вариантах осуществления больной имеет риск получения или перенес инсульт, например, ишемический инсульт, такой как острый ишемический инсульт или

транзиторную ишемическую атаку.

В некоторых вариантах осуществления композицию вводят перорально.

#### **Краткое описание чертежей**

На ФИГ. 1 представлен график, показывающий эффект обработки аминокислотными композициями на поддержание равновесия после повреждения в крысиной модели ТВИ. Данные представлены как среднее значение  $\pm$  SEM. n=15/группу.

На ФИГ. 2 представлен график, показывающий NeuroCube® анализ походки имитационных хирургических контролей и крысиных моделей ТВИ, которым вводили среду. Затененные графики иллюстрируют дискриминацию мультивариантных n-мерных признаков, проецируемых на двухмерное пространство. NeuroCube® обнаруживает существенную ( $p < 0,05$ ) 75% дискриминацию между имитационными хирургическими контролями (a) и животными с ТВИ, обработанными средой (b).

На ФИГ. 3 представлен график, показывающий по NeuroCube® анализу походки эффект обработки Активным Веществом композиций у крысиных моделей ТВИ. Разделение между облаками «a» и «b» показывает дискриминацию между имитацией и ТВИ, обработанных средой, соответственно. «c» облака показывают восстановление в направлении к имитационным хирургическими контролям.

На ФИГ. 4 показана схема, отражающая дизайн клинического исследования эффекта введения аминокислотной композиции больным с травматическим повреждением головного мозга (ТВИ). Стрелки указывают на временные отметки для проведения нейрокогнитивных оценок, отбор образцов для теста на сывороточные биомаркеры, уровни аминокислот, уровни метаболитов и фармакокинетическое профилирование аминокислотной композиции.

#### **Подробное описание изобретения**

В настоящем документе отчасти описана композиция (Активное Вещество), содержащая аминокислотные группы и способы улучшения одной или обеих функций из нейрональной функции или когнитивной функции посредством введения эффективного количества композиции в фармацевтически приемлемой лекарственной форме. Композицию можно вводить для лечения или профилактики нейронального повреждения (например, травматического повреждения головного мозга (ТВИ), например, слабого ТВИ или инсульта) у больного, нуждающегося в таком лечении, (например, человека, который страдает от ТВИ или инсульта).

Настоящее изобретение отчасти основано на открытии, что сконструированная комбинация аминокислотных групп, представленных в виде примеров в настоящем документе, обеспечивала более быстрое восстановление от повреждения головного мозга, например, вследствие ТВИ или инсульта. Крысы, обработанные для имитации повреждения мозга, были способны поддерживать равновесие на перекладине и восстанавливать походку более быстро, когда им вводили композиции согласно настоящему изобретению, чем после введения плацебо.

ТВИ характеризуется неврологическими дефицитами и повреждениями

центральной нервной системы (ЦНС) сосудистого происхождения. Аномальная нейрональная сигнальная функция при ТБИ может приводить в результате к одному, двум, трем или четырем последствиям из кризиса энергии в клетках, окислительного стресса, смерти клеток или нейровоспаления. Инсульт (например, ишемический инсульт) и ТБИ характеризуются общими механизмами, приводящими в результате к нейрональному повреждению, включающему, но без ограничения одно, два, три, четыре, пять, шесть, семь, восемь, девять, 10, 11 или более проявлений из нарушения гематоэнцефалического барьера (BBB), одного или обоих из истощения АТФ или ионного дисбаланса, инфильтрации иммунных клеток, нейровоспаления, аномального высвобождения глутамата, одного или обоих из перфузии или метаболической дисрегуляции, экзотоксичности, повреждения митохондрий, выработки ROS, активации протеаз, повреждения клеток или смерти клеток.

Аминокислотные группы и относительные количества аминокислотных групп в композициях, раскрытых в описании настоящего изобретения, были сконструированы, чтобы облегчить или излечить комплексную патофизиологию нейронального повреждения, например, ТБИ или инсульта, что требует комплексной координации многих биологических, клеточных и молекулярных процессов. В некоторых вариантах осуществления без привязки к теории композиции, раскрытые в описании настоящего изобретения, улучшают нейрональную функцию посредством одного, двух, трех или четырех следующих эффектов: улучшение цикла ТСА для увеличения выработки АТФ, предотвращение митохондриальной дисфункции вследствие накопления  $Ca^{2+}$ , снижение митохондриальной дисфункции вследствие накопления  $Ca^{2+}$  или снижение нейровоспаления, например, посредством одного, двух или трех воздействий из поглощения свободных радикалов, поглощения ROS или снижения уровня провоспалительных цитокинов.

### **ОПРЕДЕЛЕНИЯ**

Термины, используемые в формуле изобретения и описании, определяют таким образом, как приведено ниже, если не указано иное.

Следует заметить, что, как используют в описании и прилагаемой формуле изобретения, формы единственного числа включают ссылки на формы множественного числа, если в контексте ясно не указано иное.

В рамках настоящего изобретения термин «аминокислотная группа» относится к аминокислоте, находящейся в одной или обеих формах из формы свободной кислоты или формы соли, аминокислотному остатку пептида (например, дипептида, трипептида, олигопептида или полипептида), производному аминокислоты, предшественнику аминокислоты или метаболиту аминокислоты.

В рамках настоящего изобретения термин «аминокислотная группа XXX» относится к аминокислотной группе, которая, если является свободной аминокислотой, содержит свободную XXX или XXX в форме соли; если является пептидом, относится к пептиду (например, дипептиду или трипептиду), содержащему остаток XXX; если

является производным, относится к производному ХХХ; если является предшественником, относится к предшественнику ХХХ; и, если является метаболитом, относится к метаболиту ХХХ (Таблица 1).

**Таблица 1. Аминокислотные группы включают аминокислоты, предшественники, метаболиты и производные композиций, описанных в настоящем документе.**

|                  | <b>Иллюстративная Аминокислота</b> | <b>Предшественники</b>  | <b>Метаболиты</b>  | <b>Производные</b>   |
|------------------|------------------------------------|---|--|--|
| <b>Лейцин</b>    | L-Лейцин                           | Оксо-лейцин<br>(Альфафетоизокапроат (KIC))  | НМВ (бета-гидрокси-бета-метилбутират);<br>Оксо-лейцин;<br>Изовалерил-КоА | N-Ацетил-Лейцин  |
| <b>Изолейцин</b> | L-Изолейцин                        | 2-Оксо-3-метилвалерат<br>(Альфафето-бета-метилвалериановая кислота (KMV));<br>Треонин | 2-Оксо-3-метилвалерат;<br>Метилбутирил-КоА                               | N-Ацетил-Изолейцин   |
| <b>Валин</b>     | L-Валин                            | 2-Оксо-валерат<br>(Альфафетоизовалерат (KIV)),  | Изобутирил-КоА   | N-Ацетил-Валин   |
| <b>NAC</b>       | N-Ацетилцистеин                    | Серин;<br>Ацетилсерин;<br>Цистатионин;  | Глутатион;<br>Цистатионин;<br>Гомоцистеин;<br>Метионин                   | L-Цистеин;<br>Цистин;<br>Цистеамин   |
| <b>ALCAR</b>     | Ацетил-L-Карнитин                  | Лизин,<br>Триметиллизин,<br>Триметил-3-ОН-лизин                                       | Карнитин, О-ацил-карнитин,<br>Ацил-КоА                                   | Цитрат,<br>сукцинат, С3-карнитин, С5-карнитин, С4-дикарбоксилкарнитин, С6-карнитин, С8-карнитин, |

|                |         |                                    |                         |   |
|----------------|---------|------------------------------------|-------------------------|---|
|                |         |                                    |                         | C12:1<br>ацилкарнитин<br>, C14<br>ацилкарнитин<br>, C14:1<br>ацилкарнитин<br>, C16<br>ацилкарнитин<br>, C18:2<br>ацилкарнитин<br>, C18:1<br>ацилкарнитин<br>, C18<br>ацилкарнитин |
| <b>Креатин</b> | Креатин | Гуанидоацетат, L-Глицин; L-аргинин | Креатинин, Фосфокреатин |   |

Например, когда XXX представляет собой лейцин (L), тогда аминокислотная группа лейцина относится к свободному L или L в форме соли, пептиду (например, дипептиду или трипептиду), содержащему остаток L, производному L, предшественнику L или метаболиту L; когда XXX представляет собой изолейцин (I), тогда аминокислотная группа изолейцина относится к свободному I или I в форме соли, пептиду (например, дипептиду или трипептиду), содержащему остаток I, производному I, предшественнику I или метаболиту I; когда XXX представляет собой валин (V), тогда аминокислотная группа валина относится к свободному V или V в форме соли, пептиду (например, дипептиду или трипептиду), содержащему остаток V, производному V, предшественнику V или метаболиту V; когда XXX представляет собой N-ацетилцистеин (NAC), тогда группа NAC относится к свободному NAC или NAC в форме соли, пептиду (например, дипептиду или трипептиду), содержащему остаток NAC, производному NAC, предшественнику NAC, или метаболиту NAC; когда XXX представляет собой ацетил-l-карнитин (ALCAR), тогда группа ALCAR относится к свободному ALCAR или ALCAR в форме соли, пептиду (например, дипептиду или трипептиду), содержащему остаток ALCAR, производному ALCAR, предшественнику ALCAR или метаболиту ALCAR; когда XXX представляет собой креатин (CR), тогда аминокислотная группа CR относится к свободному CR или CR в форме соли, пептиду (например, дипептиду или трипептиду), содержащему остаток CR, производному CR, предшественнику CR или метаболиту CR.

«Около» и «приблизительно», будут, как правило, означать приемлемую степень ошибки для измеряемого количества с учетом природы или точности измерений.

Иллюстративные степени ошибки находятся в пределах 15 процентов (%), типично, в пределах 10%, и более типично, в пределах 5% данного значения или интервала значений.

Термин «аминокислота» относится к органическому соединению, имеющему аминогруппу ( $-\text{NH}_2$ ), группу карбоновой кислоты ( $-\text{C}(=\text{O})\text{OH}$ ), и боковую цепь, связанные через центральный атом углерода, и включает незаменимые и заменимые аминокислоты, а также природные и неприродные аминокислоты. Если не указано иначе, аминокислоты, рассматриваемые в настоящем документе, представляют собой L-изомеры аминокислот.

В рамках настоящего изобретения термин «Активное Вещество» означает комбинацию из четырех или более аминокислотных групп, которые вместе обладают способностью оказывать физиологическое воздействие, как описано в настоящем документе, например, улучшая одну или обе функции из нейрональной функции или когнитивной функции. Например, Активное Вещество может лечить или предупреждать нейрональное повреждение. Активное Вещество согласно настоящему изобретению может содержать другие биологически активные ингредиенты. В некоторых примерах Активное Вещество содержит заданную комбинацию из четырех или более аминокислотных групп, как подробно изложено ниже. В других вариантах осуществления Активное Вещество состоит из заданной комбинации из четырех или более аминокислотных групп, как подробно изложено ниже.

Индивидуальные аминокислотные группы присутствуют в композиции, например, Активном Веществе, в различных количествах или отношениях, которые могут быть представлены в виде массового количества (например, в граммах), массового отношения аминокислотных групп друг к другу, молярном количестве, количестве в виде массовых процентов в композиции, количестве в виде мольных процентов в композиции, содержания калорий, процента вклада калорий в композицию и т.д. Как правило, в раскрытии настоящего изобретения будут представлены граммы аминокислотной группы в дозированной форме, массовый процент аминокислотной группы относительно массы композиции, то есть массы всех аминокислотных групп и любого другого биологически активного ингредиента, присутствующего в композиции, или в соотношениях. В некоторых вариантах осуществления композиция, например, Активное Вещество, предоставлена в виде фармацевтически приемлемого препарата (например, фармацевтического продукта).

Термин «эффективное количество», в рамках настоящего изобретения означает количество аминокислоты или фармацевтической композиции, которое является достаточным, чтобы значительно и положительно модифицировать симптомы и/или состояния, подлежащие лечению (например, обеспечивать положительный клинический ответ). Эффективное количество активного ингредиента для применения в фармацевтической композиции будет варьировать в зависимости от конкретного состояния, подлежащего лечению, тяжести состояния, продолжительности лечения, природы сопутствующей терапии, конкретных используемых активных ингредиентов (ингредиентов), конкретных используемых фармацевтически приемлемых эксципиента

(эксципиентов) и/или носителя (носителей) и аналогичных факторов, находящихся в пределах компетенции и эрудиции лечащего врача.

«Эквивалентное количество» аминокислотной группы представляет собой количество, которое дает в результате, физиологически, такую же активность, как такое же количество соответствующей свободной аминокислоты для аминокислотной группы.

«Фармацевтическая композиция», описанная в настоящем документе, содержит по меньшей мере одно «Активное Вещество» и фармацевтически приемлемый носитель или эксципиент. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическую композицию применяют в качестве терапевтического средства. Другие композиции, которые необязательно соответствуют фармацевтическим стандартам (GMP; компонентам фармацевтической степени чистоты) могут применяться в качестве нутрицевтика, медицинской пищи или в качестве добавки, которые называют «композиции для здоровья потребителей».

Термин «фармацевтически приемлемые», в рамках настоящего изобретения относится к аминокислотам, материалам, эксципиентам, композициям и/или дозированным формам, которые в пределах объема обоснованного врачебного решения, являются подходящими для применения в контакте с тканями человека и животных без избыточной токсичности, раздражения, аллергической реакции или других проблемы или осложнения в соответствии с обоснованным отношением польза/риск. В конкретном варианте осуществления «фармацевтически приемлемый» означает не содержащий обнаруживаемый эндотоксин или то, что уровни эндотоксинов находятся ниже уровней, приемлемых в фармацевтических продуктах.

В конкретном варианте осуществления «фармацевтически приемлемый» означает стандарт, применяемый в фармацевтической промышленности или агентствами или компаниями (например, правительственными или торговыми ведомствами или компаниями, регулирующими фармацевтическую промышленность для гарантии, чтобы один или более параметров качества продуктов находились в пределах приемлемых интервалов для медицинского препарата, фармацевтической композиции, терапии или другого терапевтического средства. Параметр качества продукта может представлять собой любой параметр, регулируемый фармацевтической промышленностью или агентствами или компаниями, например, правительственными или торговыми ведомствами или компаниями, включающий, но не ограничиваясь перечисленным, композицию; однородность композиции; дозировку; однородность дозировки; наличие, отсутствие и/или уровень загрязнителей или примесей; и уровень стерильности (например, наличие, отсутствие и/или уровень микробов). Иллюстративные правительственные регуляторные агентства включают: Федеральное управление по лекарственным средствам (FDA), Европейское агентство по лекарственным средствам (EMA), Швейцарское агентство по лекарственным средствам, Китайское Управление по контролю за продуктами и лекарствами (CFDA) или Японское агентство по лекарственным средствам и медицинскому оборудованию (PMDA).

Термин «фармацевтически приемлемый эксципиент» относится к ингредиенту в фармацевтическом составе, отличающийся от активного начала, который является физиологически совместимым. Фармацевтически приемлемый эксципиент может включать, но без ограничения буфер, подсластитель, усилитель диспергирования, ароматизатор, средство, маскирующее горечь, природный краситель, искусственный краситель, стабилизатор, растворитель или консервант. В конкретном варианте осуществления фармацевтически приемлемый эксципиент включает один или оба эксципиента из лимонной кислоты или лецитина.

Термин «белковый компонент», в рамках настоящего изобретения относится к пептиду (например, полипептиду или олигопептиду), его фрагменту, расщепленному пептиду, аминокислотной группе или свободной аминокислоте. Белковый компонент включает аминокислоту в свободной форме или форме соли, дипептид аминокислоты, трипептид аминокислоты, производное аминокислоты, предшественник аминокислоты или метаболит аминокислоты. Иллюстративные белковые компоненты включают, но без ограничения один или несколько компонентов из белка молочной сыворотки, яичного белка, белка сои, казеина, белка конопли, горохового белка, пшеничного белка, белка бурого риса или его фрагмента или расщепленного пептида.

Термин «небелковый компонент», в рамках настоящего изобретения относится к любому компоненту композиции, отличающемуся от белкового компонента. Иллюстративные небелковые компоненты могут включать, но без ограничения сахарид (например, моносахарид (например, декстроза, глюкоза или фруктоза), дисахарид, олигосахарид или полисахарид); липид (например, серосодержащий липид (например, альфалиповая кислота), длинноцепочечный триглицерид, омега-3 жирную кислоту (например, EPA, DHA, STA, DPA или ALA), омега-6 жирную кислоту (GLA, DGLA, или LA), среднецепочечный триглицерид или среднецепочечную жирную кислоту); витамин (например, витамин А, витамин Е, витамин С, витамин D, витамин В6, витамин В12, биотин или пантотеновая кислота); минерал (цинк, селен, железо, медь, фолат, фосфор, калий, марганец, хром, кальций или магний); или стерин (например, холестерин).

Композиция, лекарственная форма или продукт являются «терапевтическим средством», если они обеспечивают благоприятный клинический эффект. Благоприятный клинический эффект может быть показан посредством уменьшения прогрессирования заболевания и/или смягчения тяжести одного или нескольких симптомов заболевания.

«Единичная доза» или «однократная дозировка» включает в себя лекарственный продукт или лекарственные продукты в форме, которой они поставляются на рынок для применения, вместе с конкретной смесью активных и неактивных компонентов (эксципиентов) в конкретной конфигурации (*например*, капсуле с оболочкой), и распределены в конкретную дозу (*например*, в множество стик-пакетов).

В рамках настоящего изобретения термины «лечить», «лечение» или «терапия» заболевания или нарушения печени или мышечной атрофии относится к уменьшению интенсивности нейронального повреждения (*например*, замедлению, купированию или

снижению скорости развития нейронального повреждения при по меньшей мере одном из его клинических симптомов); снижению или уменьшению интенсивности по меньшей мере одного физического параметра, включая те параметры, которые могут не восприниматься пациентом; и/или предупреждению или замедлению наступления или развития или прогрессирования нейронального повреждения.

### **КОМПОЗИЦИИ, СОДЕРЖАЩИЕ АМИНОКИСЛОТНЫЕ ГРУППЫ**

Композиция согласно настоящему изобретению, описанные в настоящем документе (например, Активное Вещество) содержит аминокислотные группы, *например*, аминокислотные группы, показанные в Таблице 1.

В некоторых вариантах осуществления аминокислотная группа лейцина выбраны из Таблицы 1, например, L-аминокислотную группу выбраны из L-лейцина,  $\beta$ -гидрокси- $\beta$ -метилбутирата (HMB), оксо-лейцина (альфакетоизокапроата (KIC)), изовалерил-КоА, n-ацетиллейцина, или их комбинации.

В некоторых вариантах осуществления группу NAC выбраны из Таблицы 1, например, NAC-группу выбраны из NAC, серина, ацетилсерина, цистатионина, глутатиона, гомоцистеина, метионина, L-цистеина, цистеамина, цистина или их комбинации. В некоторых вариантах осуществления NAC-группу выбраны из NAC, ацетилсерина, цистатионина, глутатиона, гомоцистеина, цистеамина или их комбинации.

В некоторых вариантах осуществления группу ALCAR выбраны из Таблицы 1, например, ALCAR-группу выбраны из ALCAR, L-лизина, триметиллизина, триметил-3-ОН-лизина, L-карнитина, O-ацил-карнитина, ацетил-КоА, цитрата, сукцината, C3-карнитина, C5-карнитина, C4-дикарбоксилкарнитина, C6-карнитина, C8-карнитина, C12:1 ацилкарнитина, C14 ацилкарнитина, C14:1 ацилкарнитина, C16 ацилкарнитина, C18:2 ацилкарнитина, C18:1 ацилкарнитина, C18 ацилкарнитина или их комбинации. В некоторых вариантах осуществления группу ALCAR выбраны из ALCAR, триметиллизина, триметил-3-ОН-лизина, O-ацил-карнитина, ацетил-КоА, цитрата, сукцината, C3-карнитина, C5-карнитина, C4-дикарбоксилкарнитина, C6-карнитина, C8-карнитина, C12:1 ацилкарнитина, C14 ацилкарнитина, C14:1 ацилкарнитина, C16 ацилкарнитина, C18:2 ацилкарнитина, C18:1 ацилкарнитина, C18 ацилкарнитина или их комбинации.

В некоторых вариантах осуществления аминокислотную группу изолейцина выбраны из Таблицы 1, например, I-аминокислотную группу выбраны из L-изолейцина, 2-оксо-3-метил-валерата (альфакето-бета-метилвалериановой кислоты (KMV)), треонина, 2-оксо-3-метил-валерата, метилбутирил-КоА, N-ацетил-изолейцина или их комбинации.

В некоторых вариантах осуществления аминокислотную группу валина выбраны из Таблицы 1, например, V-аминокислотную группу выбраны из L-валина, 2-оксо-валерата (альфакетоизовалерата (KIV)), изобутирил-КоА, N-ацетил-валина или их комбинации.

В некоторых вариантах осуществления группу креатина выбраны из Таблицы 1, например, группу креатина выбраны из креатина, гуанидоацетата, глицина, L-аргинина,

креатинина, фосфокреатина или их комбинации. В некоторых вариантах осуществления группу креатина выбраны из креатина, гуанидоацетата, креатинина, фосфокреатина или их комбинации.

В некоторых вариантах осуществления композиция содержит аминокислотная группа лейцина, аминокислотную группу изолейцина, аминокислотную группу валина, и группу NAC. В некоторых вариантах осуществления композиция дополнительно содержит одну или обе из группы ALCAR или группы креатина.

В некоторых вариантах осуществления композиция содержит, состоит из или по существу состоит из:

а) группы аминокислоты с разветвленной цепью (BCAA), выбранной из аминокислотной группы лейцина, аминокислотной группы изолейцина, аминокислотной группы валина или комбинации из двух или трех групп BCAA; б) группы N-ацетилцистеина (NAC); и с) группы креатина;

где по меньшей мере одна аминокислотная группа из (а)-(с) не представлена в виде пептида длиной более 20 аминокислотных остатков.

В некоторых вариантах осуществления такая композиция дополнительно содержит (d) группу ALCAR. В некоторых вариантах осуществления группа ALCAR не представлена в виде пептида длиной более 20 аминокислотных остатков. В некоторых вариантах осуществления группу ALCAR выбраны из Таблицы 1.

В некоторых вариантах осуществления композиция содержит, состоит из или по существу состоит из:

а) аминокислотной группы лейцина, выбранной из: i) L-лейцина или его соли, ii) дипептида или его соли или трипептида или его соли, содержащих L-лейцин, или iii)  $\beta$ -гидрокси- $\beta$ -метилбутират (HMB) или его соль; б) аминокислотной группы изолейцина, которая представляет собой L-изолейцин или его соль или дипептид или его соль, или трипептид или его соль, содержащие L-изолейцин; с) аминокислотной группы валина, которая представляет собой L-валин или его соль или дипептид или его соль или трипептид или его соль, содержащие L-валин; d) группы NAC, которая представляет собой NAC или его соль или дипептид или его соль или трипептид или его соль, содержащие NAC; и е) группы ALCAR, которая представляет собой ALCAR или его соль или дипептид или его соль или трипептид или его соль, содержащие ALCAR.

В некоторых вариантах осуществления композиция содержит, состоит из или по существу состоит из: L-лейцина или его соли, L-изолейцина или его соли, L-валина или его соли, NAC или его соли и креатина или его соли.

В некоторых вариантах осуществления одна, две или три из (а) аминокислотной группы лейцина, аминокислотной группы изолейцина или аминокислотной группы валина находятся в форме свободной аминокислоты. В некоторых вариантах осуществления одна, две или три из (а) аминокислотной группы лейцина, аминокислотной группы изолейцина, аминокислотной группы валина находится в форме соли аминокислоты.

В некоторых вариантах осуществления NAC находится в форме свободной

аминокислоты. В некоторых вариантах осуществления NAC находится в форме соли аминокислоты. В некоторых вариантах осуществления ALCAR находится в форме свободной аминокислоты. В некоторых вариантах осуществления ALCAR находится в форме соли аминокислоты (например, ALCAR HCl). В некоторых вариантах осуществления креатин находится в форме свободной аминокислоты. В некоторых вариантах осуществления креатин находится в форме соли аминокислоты.

В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере: 35 масс.%, 40 масс.%, 42 масс.%, 45 масс.%, 50 масс.%, 55 масс.%, 60 масс.%, или более от общей массы композиции (*например*, в виде сухого вещества) представляет собой одну, две, три, четыре или пять аминокислотных групп из (a)-(c) или одну, две, три, четыре, пять или шесть аминокислотных групп из (a)-(d) в форме свободной аминокислоты.

В некоторых вариантах осуществления одна, две, три, четыре или пять аминокислотных групп из (a)-(c) или одна, две, три, четыре, пять или шесть аминокислотных групп из (a)-(d) находятся в форме свободной аминокислоты в композиции, *например*, по меньшей мере: 42 масс.%, 75 масс.% или 90 масс.% от общей массы белковых компонентов или всех компонентов представляет собой одну, две, три, четыре или пять аминокислотных групп из (a)-(c) или одну, две, три, четыре, пять или шесть аминокислотных групп из (a)-(d) в форме свободной аминокислоты в композиции (*например*, в виде сухого вещества).

В некоторых вариантах осуществления одна, две, три, четыре или пять аминокислотных групп из (a)-(c) или одна, две, три, четыре, пять или шесть аминокислотных групп из (a)-(d) находятся в форме соли в композиции, *например*, по меньшей мере: 0,01 масс.%, 0,1 масс.%, 0,5 масс.%, 1 масс.%, 5 масс.% или 10 масс.%, или более от общей массы белковых компонентов или всех компонентов представляет собой одну, две, три, четыре или пять аминокислотных групп из (a)-(c) или одну, две, три, четыре, пять или шесть аминокислотных групп из (a)-(d) в форме соли в композиции (*например*, в виде сухого вещества).

В некоторых вариантах осуществления одна, две, три, четыре или пять аминокислотных групп из (a)-(c) или одна, две, три, четыре, пять или шесть аминокислотных групп из (a)-(d) предоставлены как часть дипептида или трипептида, *например*, в количестве, составляющем по меньшей мере: 0,01 масс.%, 0,1 масс.%, 0,5 масс.%, 1 масс.%, 5 масс.% или 10 масс.% или более белковых компонентов или всех компонентов композиции.

В некоторых вариантах осуществления одна, две или три из аминокислотной группы лейцина, аминокислотной группы изолейцина или аминокислотной группы валина предоставлены как часть дипептида (например, гомодипептида или гетеродипептида) или его соли. В некоторых вариантах осуществления аминокислотная группа лейцина представляет собой Ala-Leu. В некоторых вариантах осуществления одна, две или три из аминокислотной группы лейцина, аминокислотной группы изолейцина, или аминокислотной группы валина предоставлены как часть трипептида (например,

гомотрипептида или гетеротрипептида) или его соли. В некоторых вариантах осуществления одна, две или три из группы NAC, группы ALCAR или группы креатина предоставлены как часть дипептида (например, гетеродипептида) или его соли. В некоторых вариантах осуществления одна, две или три из группы NAC, группы ALCAR или группы креатина предоставлены как часть трипептида (например, гетеротрипептида) или его соли.

В некоторых вариантах осуществления композиция (например, Активное Вещество) обладает способностью к снижению или снижает воспаление (например, нейровоспаление) на по меньшей мере 20%, 30% или 35%, как обнаружено с использованием аналитического теста на IL-6, например, в микроглиальных клетках, например, с использованием аналитического теста на основе антител, например, ELISA, например, как описано в Примере 1, например, в сравнении с эталонной композицией (например, аминокислотной композицией, содержащей L-лейцин, L-изолейцин и L-валин; NAC; креатин; или ALCAR).

В некоторых вариантах осуществления композиция (например, Активное Вещество) обладает способностью к снижению или снижает воспаление (например, нейровоспаление) на по меньшей мере 10%, 25%, 30%, 40%, или 50%, как обнаружено с использованием аналитического теста на TNF $\alpha$ , например, в микроглиальных клетках, например, с использованием аналитического теста на основе антител, например, ELISA, например, как описано в Примере 1, например, в сравнении с эталонной композицией (например, аминокислотной композицией, содержащей L-лейцин, L-изолейцин, L-валин и NAC; L-лейцин, L-изолейцин и L-валин; NAC; креатин; или ALCAR).

В раскрытии настоящего изобретения предоставлена композиция, содержащая свободные аминокислоты, где аминокислоты включают лейцин, изолейцин, валин и N-ацетилцистеин. В некоторых вариантах осуществления лейцин, изолейцин и валин присутствуют в композиции при массовом отношении, равном около 1:1:1 или около 15:6:18. В некоторых вариантах осуществления лейцин, изолейцин, валин и N-ацетилцистеин присутствуют в массовом отношении, равном около 15:6:18:6 или около 15:6:18:8.

В некоторых вариантах осуществления композиция дополнительно содержит креатин или L-карнитин. В некоторых вариантах осуществления композиция дополнительно содержит креатин и L-карнитин. В некоторых вариантах осуществления L-карнитин представляет собой ацетил-L-карнитин.

В одном варианте осуществления композиция состоит из лейцина, изолейцина, валина, N-ацетилцистеина L-карнитина и одного или нескольких фармацевтически приемлемых эксципиентов. В одном варианте осуществления композиция состоит из лейцина, изолейцина, валина, N-ацетилцистеина, креатина и одного или нескольких фармацевтически приемлемых эксципиентов. В одном варианте осуществления композиция состоит из лейцина, изолейцина, валина, N-ацетилцистеина, креатина, L-карнитина и одного или нескольких фармацевтически приемлемых эксципиентов.

В некоторых вариантах осуществления композиция дополнительно содержит одно, два, три или четыре из L-аргинина, L-глутамина, глицина или L-серина. В некоторых вариантах осуществления композиция дополнительно содержит индуцируемый ингибитор синтазы оксида азота (iNOS), например, роноптерин (VAS203).

i. Количества

Иллюстративная композиция (например, Активное Вещество) может содержать 1,67 г лейцина или эквивалентное количество аминокислотной группы лейцина, 1,67 г изолейцина или эквивалентное количество аминокислотной группы изолейцина, 1,67 г валина или эквивалентное количество аминокислотной группы валина, 0,5 г NAC или эквивалентное количество группы NAC и 0,21 г ALCAR или эквивалентное количество группы ALCAR (см. например, г/стик-пакет в Таблице 2).

**Таблица 2. Иллюстративная композиция, содержащая аминокислоты (например, Активное Вещество).**

| Аминокислота           | Стик-пакет (г)    | Доза (г)        | Суточная доза (г) | Массовое отношение | Масс.%          |
|------------------------|-------------------|-----------------|-------------------|--------------------|-----------------|
| L-лейцин               | 1,67              | 5               | 10                | 10                 | 29,1 (29,2)     |
| L-изолейцин            | 1,67              | 5               | 10                | 10                 | 29,1 (29,2)     |
| L-валин                | 1,67              | 5               | 10                | 10                 | 29,1 (29,2)     |
| N-ацетилцистеин        | 0,5               | 1,5             | 3                 | 3                  | 8,7 (8,8)       |
| Ацетил-L-карнитин HCl* | 0,24 (0,21 ALCAR) | 0,7 (0,6 ALCAR) | 1,4 (1,2 ALCAR)   | 1,4 (1,2 ALCAR)    | 4,1 (3,5 ALCAR) |
| Общие аминокислоты     | 5,74              | 17,2            | 34,4              |                    |                 |

\*Количества (в г) ацетил-L-карнитина HCl представлены в форме соли, где количество свободной формы ацетил-L-карнитина указаны в скобках.

В некоторых вариантах осуществления композиция содержит 1,67 г +/- 20% лейцина или эквивалентное количество аминокислотной группы лейцина, 1,67 г +/- 20% изолейцина или эквивалентное количество аминокислотной группы изолейцина, 1,67 г +/- 20% валина или эквивалентное количество аминокислотной группы валина, 0,5 г +/- 20% NAC или эквивалентное количество группы NAC и 0,21 г +/- 20% ALCAR или эквивалентное количество группы ALCAR.

В некоторых вариантах осуществления композиция содержит 1,67 г +/- 15% лейцина или эквивалентное количество аминокислотной группы лейцина, 1,67 г +/- 15% изолейцина или эквивалентное количество аминокислотной группы изолейцина, 1,67 г +/- 15% валина или эквивалентное количество аминокислотной группы валина, 0,5 г +/- 15% NAC или эквивалентное количество группы NAC и 0,21 г +/- 15% ALCAR или эквивалентное количество группы ALCAR.

В некоторых вариантах осуществления композиция содержит 1,67 г +/- 10% лейцина или эквивалентное количество аминокислотной группы лейцина, 1,67 г +/- 10% изолейцина или эквивалентное количество аминокислотной группы изолейцина, 1,67 г +/- 10% валина или эквивалентное количество аминокислотной группы валина, 0,5 г +/- 10% NAC или эквивалентное количество группы NAC и 0,21 г +/- 10% ALCAR или эквивалентное количество группы ALCAR.

В некоторых вариантах осуществления композиция содержит 1,67 г +/- 5% лейцина или эквивалентное количество аминокислотной группы лейцина, 1,67 г +/- 5% изолейцина или эквивалентное количество аминокислотной группы изолейцина, 1,67 г +/- 5% валина или эквивалентное количество аминокислотной группы валина, 0,5 г +/- 5% NAC или эквивалентное количество группы NAC и 0,21 г +/- 15% ALCAR или эквивалентное количество группы ALCAR.

Иллюстративная композиция (например, Активное Вещество) может содержать 1,25 г лейцина или эквивалентное количество аминокислотной группы лейцина, 1,25 г изолейцина или эквивалентное количество аминокислотной группы изолейцина, 1,25 г валина или эквивалентное количество аминокислотной группы валина, 0,38 г NAC или эквивалентное количество группы NAC, 0,15 г ALCAR или эквивалентное количество группы ALCAR и 2,5 г креатина или эквивалентное количество группы креатина (см. например, г/стик-пакет в Таблице 3).

**Таблица 3. Иллюстративная композиция, содержащая аминокислоты (например, Активное Вещество).**

| Аминокислота           | Стик-пакет (г)    | Доза (г)        | Суточная доза (г) | Массовое отношение | Масс.%          |
|------------------------|-------------------|-----------------|-------------------|--------------------|-----------------|
| L-лейцин               | 1,25              | 5               | 10                | 10                 | 18,4 (18,5)     |
| L-изолейцин            | 1,25              | 5               | 10                | 10                 | 18,4 (18,5)     |
| L-валин                | 1,25              | 5               | 10                | 10                 | 18,4 (18,5)     |
| N-ацетилцистеин        | 0,38              | 1,5             | 3                 | 3                  | 5,5 (5,5)       |
| Ацетил-L-карнитин HCl* | 0,18 (0,15 ALCAR) | 0,7 (0,6 ALCAR) | 1,4 (1,2 ALCAR)   | 1,4 (1,2 ALCAR)    | 2,6 (2,2 ALCAR) |
| Креатин                | 2,5               | 10              | 20                | 20                 | 36,8 (36,9)     |
| Общие аминокислоты     | 6,80              | 27,2            | 54,4              |                    | 100             |

\*Количества (в г) ацетил-L-карнитина HCl предоставлены в форме соли, где количество свободной формы ацетил-L-карнитин указано в скобках.

В некоторых вариантах осуществления композиция содержит 1,25 г +/- 20% лейцина или эквивалентное количество аминокислотной группы лейцина, 1,25 г +/- 20% изолейцина или эквивалентное количество аминокислотной группы изолейцина, 1,25 г +/- 20% валина или эквивалентное количество аминокислотной группы валина, 0,38 г +/- 20%

НАС или эквивалентное количество группы НАС, 0,15 г +/- 20% ALCAR или эквивалентное количество группы ALCAR, и 2,5 г +/- 20% креатина или эквивалентное количество группы креатина.

В некоторых вариантах осуществления композиция содержит 1,25 г +/- 15% лейцина или эквивалентное количество аминокислотной группы лейцина, 1,25 г +/- 15% изолейцина или эквивалентное количество аминокислотной группы изолейцина, 1,25 г +/- 15% валина или эквивалентное количество аминокислотной группы валина, 0,38 г +/- 15% НАС или эквивалентное количество группы НАС, 0,15 г +/- 15% ALCAR или эквивалентное количество группы ALCAR, и 2,5 г +/- 15% креатина или эквивалентное количество группы креатина.

В некоторых вариантах осуществления композиция содержит 1,25 г +/- 10% лейцина или эквивалентное количество аминокислотной группы лейцина, 1,25 г +/- 10% изолейцина или эквивалентное количество аминокислотной группы изолейцина, 1,25 г +/- 10% валина или эквивалентное количество аминокислотной группы валина, 0,38 г +/- 10% НАС или эквивалентное количество группы НАС, 0,15 г +/- 10% ALCAR или эквивалентное количество группы ALCAR и 2,5 г +/- 10% креатина или эквивалентное количество группы креатина.

В некоторых вариантах осуществления композиция содержит 1,25 г +/- 5% лейцина или эквивалентное количество аминокислотной группы лейцина, 1,25 г +/- 5% изолейцина или эквивалентное количество аминокислотной группы изолейцина, 1,25 г +/- 5% валина или эквивалентное количество аминокислотной группы валина, 0,38 г +/- 5% НАС или эквивалентное количество группы НАС, 0,15 г +/- 5% ALCAR или эквивалентное количество группы ALCAR и 2,5 г +/- 5% креатина или эквивалентное количество группы креатина.

#### ii. Отношения

В некоторых вариантах осуществления массовое отношение группа ВСАА или группы ВСАА:группа НАС:группа ALCAR составляет 10+/- 20%:3+/- 20%:1,2+/- 20%, где отношения определяют на основании эквивалентного количества каждой аминокислоты в виде свободной кислоты. В некоторых вариантах осуществления массовое отношение группа ВСАА или группы ВСАА:группа НАС:группа ALCAR составляет 10+/- 15%:3+/- 15%:1,2+/- 15%, где отношения определяют на основании эквивалентного количества каждой аминокислоты в виде свободной кислоты. В некоторых вариантах осуществления массовое отношение группа ВСАА или группы ВСАА:группа НАС:группа ALCAR составляет 10+/- 10%:3+/- 10%:1,2+/- 10%, где отношения определяют на основании эквивалентного количества каждой аминокислоты в виде свободной кислоты. В некоторых вариантах осуществления массовое отношение группа ВСАА или группы ВСАА:группа НАС:группа ALCAR составляет 10+/- 5%:3+/- 5%:1,2+/- 5%, где отношения определяют на основании эквивалентного количества каждой аминокислоты в виде свободной кислоты.

В некоторых вариантах осуществления массовое отношение группа ВСАА или









группа изолейцина:аминокислотная группа валина:группа НАС:группа ALCAR:группа креатина составляет 10+/- 20%:10+/- 10%:10+/- 10%:3+/- 10%:1,2+/- 10%:20+/- 10%, где отношения определяют на основании эквивалентного количества каждой аминокислоты в виде свободной кислоты. В некоторых вариантах осуществления массовое отношение аминокислотная группа лейцина:аминокислотная группа изолейцина:аминокислотная группа валина:группа НАС:группа ALCAR:группа креатина составляет 10+/- 5%:10+/- 5%:10+/- 5%:3+/- 5%:1,2+/- 5%:20+/- 5%, где отношения определяют на основании эквивалентного количества каждой аминокислоты в виде свободной кислоты.

В некоторых вариантах осуществления массовое отношение аминокислотная группа лейцина:аминокислотная группа изолейцина:аминокислотная группа валина:группа НАС:группа ALCAR:группа креатина составляет 10+/- 20%:10+/- 20%:10+/- 20%:4+/- 20%:1,2+/- 20%:20+/- 20%, где отношения определяют на основании эквивалентного количества каждой аминокислоты в виде свободной кислоты. В некоторых вариантах осуществления массовое отношение аминокислотная группа лейцина:аминокислотная группа изолейцина:аминокислотная группа валина:группа НАС:группа ALCAR:группа креатина составляет 10+/- 15%:10+/- 15%:10+/- 15%:4+/- 15%:1,2+/- 15%:20+/- 15%, где отношения определяют на основании эквивалентного количества каждой аминокислоты в виде свободной кислоты. В некоторых вариантах осуществления массовое отношение аминокислотная группа лейцина:аминокислотная группа изолейцина:аминокислотная группа валина:группа НАС:группа ALCAR:группа креатина составляет 10+/- 10%:10+/- 10%:10+/- 10%:4+/- 10%:1,2+/- 10%:20+/- 10%, где отношения определяют на основании эквивалентного количества каждой аминокислоты в виде свободной кислоты. В некоторых вариантах осуществления массовое отношение аминокислотная группа лейцина:аминокислотная группа изолейцина:аминокислотная группа валина:группа НАС:группа ALCAR:группа креатина составляет 10+/- 5%:10+/- 5%:10+/- 5%:4+/- 5%:1,2+/- 5%:20+/- 5%, где отношения определяют на основании эквивалентного количества каждой аминокислоты в виде свободной кислоты.

### iii. Взаимосвязи аминокислотных групп

В некоторых вариантах осуществления масс.% группы ВСАА или комбинации из двух или трех групп ВСАА (например, одной, двух или трех из аминокислотной группы лейцина, аминокислотной группы изолейцина или аминокислотной группы валина) составляет по меньшей мере 50 масс.% от общей массы аминокислотных групп или всех компонентов в композиции (*например*, в виде сухого вещества), например, масс.% группы ВСАА или комбинации из двух или трех групп ВСАА составляет по меньшей мере: 55 масс.%, 60 масс.%, 65 масс.%, 70 масс.%, 75 масс.%, 80 масс.%, 85 масс.% или более от общей массы аминокислотных групп или всех компонентов в композиции (*например*, в виде сухого вещества), например, но не более 95 масс.% от общей массы аминокислотных групп или всех компонентов в композиции (*например*, в виде сухого вещества).

В некоторых вариантах осуществления масс.% группы ВСАА или комбинации из двух или трех групп ВСАА (например, одной, двух или трех из аминокислотной группы

лейцина, аминокислотной группы изолейцина или аминокислотной группы валина), группы NAC и группы креатина в комбинации составляет по меньшей мере: 60 масс.%, 70 масс.%, 80 масс.%, 90 масс.%, 95 масс.%, или более от аминокислотных групп или всех компонентов в композиции (*например*, в виде сухого вещества).

В некоторых вариантах осуществления масс.% группы ВСАА или комбинации из двух или трех групп ВСАА (*например*, одной, двух или трех из аминокислотной группы лейцина, аминокислотной группы изолейцина или аминокислотной группы валина) в композиции (*например*, в виде сухого вещества) превышает масс.% одной или обеих из группы ALCAR или группы NAC, *например*, масс.% группы ВСАА или комбинации из двух или трех групп ВСАА в композиции (*например*, в виде сухого вещества) по меньшей мере на 40% превышает масс.% одной или обеих из группы ALCAR или группы NAC, *например*, масс.% группы ВСАА или комбинации из двух или трех групп ВСАА в композиции (*например*, в виде сухого вещества) по меньшей мере на 50%, 60% или 70% превышает масс.% одной или обеих из группы ALCAR или группы NAC.

В некоторых вариантах осуществления масс.% одной или обеих из аминокислотной группы лейцина или аминокислотной группы изолейцина равен масс.% аминокислотной группы валина в композиции.

В некоторых вариантах осуществления масс.% группы NAC в композиции (*например*, в виде сухого вещества) превышает масс.% группы ALCAR, *например*, масс.% группы NAC в композиции (*например*, в виде сухого вещества) по меньшей мере на 25% превышает масс.% группы ALCAR, *например*, масс.% группы NAC по меньшей мере на 35%, 40% или 50% превышает масс.% группы ALCAR.

В некоторых вариантах осуществления масс.% группы NAC и группы ALCAR в комбинации составляет по меньшей мере 5 масс.% от аминокислотных групп или всех компонентов в композиции (*например*, в виде сухого вещества), *например*, масс.% группы NAC и группы ALCAR в комбинации составляет по меньшей мере: 6 масс.%, 7 масс.%, 8 масс.%, 9 масс.%, 10 масс.%, 12 масс.% или более от аминокислотных групп или всех компонентов в композиции (*например*, в виде сухого вещества), но не более 30 масс.% от белковых компонентов или всех компонентов в композиции (*например*, в виде сухого вещества).

В некоторых вариантах осуществления группа креатина присутствует при большем масс.%, чем у любой другой аминокислотной группы или небелкового компонента в композиции (*например*, в виде сухого вещества). В некоторых вариантах осуществления масс.% группы креатина составляет по меньшей мере 15 масс.% от аминокислотных групп или всех компонентов в композиции (*например*, в виде сухого вещества), *например*, масс.% группы креатина составляет по меньшей мере: 20 масс.%, 25 масс.%, 30 масс.%, 35 масс.% или более от аминокислотных групп или всех компонентов в композиции (*например*, в виде сухого вещества), но не более 60 масс.% от аминокислотных групп или всех компонентов в композиции (*например*, в виде сухого вещества).

В некоторых вариантах осуществления CR или его соль или дипептид или его соль,

или трипептид или его соль, содержащие CR, присутствует при большем масс.%, чем у любой другой аминокислотной группы или небелкового компонента в композиции (в виде сухого вещества). В некоторых вариантах осуществления масс.% CR или его соли или дипептида или его соли или трипептида или его соли, содержащих CR, составляет по меньшей мере 15 масс.% от аминокислотных групп или всех компонентов в композиции (*например*, в виде сухого вещества), например, масс.% CR или его соли или дипептида или его соли или трипептида или его соли, содержащих CR, составляет по меньшей мере: 20 масс.%, 25 масс.%, 30 масс.%, 35 масс.% или более от аминокислотных групп или всех компонентов в композиции (*например*, в виде сухого вещества), но не более 60 масс.% от аминокислотных групп или всех компонентов в композиции (*например*, в виде сухого вещества).

В некоторых вариантах осуществления CR присутствует при большем масс.%, чем у любой другой аминокислотной группы или небелкового компонента в композиции (в виде сухого вещества). В некоторых вариантах осуществления масс.% CR составляет по меньшей мере 15 масс.% от аминокислотных групп или всех компонентов в композиции (в виде сухого вещества), например, масс.% CR составляет по меньшей мере: 20 масс.%, 25 масс.%, 30 масс.%, 35 масс.% или более от аминокислотных групп или всех компонентов в композиции (в виде сухого вещества), но не более 60 масс.% от аминокислотных групп или всех компонентов в композиции (в виде сухого вещества).

iv. Молекулы, подлежащие исключению из композиции или ограничению их содержания в композиции

В некоторых вариантах осуществления композиция не содержит пептид из более чем 20 аминокислотных остатков в длину (*например*, белковую добавку), выбранный из или производный от одного, двух, трех, четырех, пяти, шести, семи, восьми, девяти, 10, 11, 12, 13, 14, 15 или более (*например*, *всех*) из яичного белка, белка молока, белка сои, казеина, казеината, белка конопли, горохового белка, пшеничного белка, белка овса, спироулины, микропротеина, белка чечевицы, белка лебеды, говяжьего белка или белка бурого риса или, если пептид присутствует, пептид присутствует в количестве менее чем: 10 массовых % (масс.%), 5 масс.%, 1 масс.%, 0,1 масс.%, 0,05 масс.%, 0,01 масс.% от общей массы аминокислотных групп или всех компонентов в композиции (*например*, в виде сухого вещества).

В некоторых вариантах осуществления композиция содержит комбинацию 3-19, 3-18, 3-17, 3-16, 3-15 или 3-10 различных аминокислотных групп, *например*, комбинация содержит по меньшей мере: 42 масс.%, 75 масс.%, или 90 масс.% от общей массы аминокислотных групп или всех компонентов в композиции (в виде сухого вещества).

В некоторых вариантах осуществления дипептиды или их соли или трипептиды или их соли присутствуют в количестве менее чем: 10 масс.%, 0,5 масс.%, 0,1 масс.%, 0,05 масс.%, 0,01 масс.%, 0,001 масс.%, или менее от общей массы аминокислотных групп или всех компонентов в композиции (*например*, в виде сухого вещества). В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере 50%, 60%, 70%, или более общих граммов

аминокислотных групп или всех компонентов в композиции (*например*, в виде сухого вещества) состоят из одной, двух, трех, четырех или пяти аминокислотных групп из (а)-(с) или одной, двух, трех, четырех, пяти или шести аминокислотных групп из (а)-(d). В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере: 50%, 60%, 70%, или более калорий из аминокислотных групп или всех компонентов в композиции (*например*, в виде сухого вещества) состоят из одной, двух, трех, четырех или пяти аминокислотных групп из (а)-(с) или одной, двух, трех, четырех, пяти или шести аминокислотных групп из (а)-(d).

В некоторых вариантах осуществления лизин отсутствует, или, если присутствует, присутствует в количестве менее чем: 10 масс.%, 5 масс.%, 4 масс.%, 3 масс.%, 2 масс.%, 1 масс.%, 0,5 масс.%, 0,1 масс.%, 0,05 масс.%, 0,01 масс.%, 0,001 масс.%, или менее от общей массы белковых компонентов или всех компонентов композиции (*например*, в виде сухого вещества). В некоторых вариантах осуществления триметиллизин отсутствует, или, если присутствует, присутствует в количестве менее чем: 10 масс.%, 5 масс.%, 4 масс.%, 3 масс.%, 2 масс.%, 1 масс.%, 0,5 масс.%, 0,1 масс.%, 0,05 масс.%, 0,01 масс.%, 0,001 масс.% или менее от общей массы белковых компонентов или всех компонентов композиции (*например*, в виде сухого вещества). В некоторых вариантах осуществления карнитин отсутствует, или, если присутствует, присутствует в количестве менее чем: 10 масс.%, 5 масс.%, 4 масс.%, 3 масс.%, 2 масс.%, 1 масс.%, 0,5 масс.%, 0,1 масс.%, 0,05 масс.%, 0,01 масс.%, 0,001 масс.% или менее от общей массы белковых компонентов или всех компонентов композиции (*например*, в виде сухого вещества).

В некоторых вариантах осуществления группа креатина не содержит одного или обоих из L-аргинина или глицина. В некоторых вариантах осуществления аргинин отсутствует или, если присутствует, присутствует в количестве менее чем: 10 масс.%, 5 масс.%, 4 масс.%, 3 масс.%, 2 масс.%, 1 масс.%, 0,5 масс.%, 0,1 масс.%, 0,05 масс.%, 0,01 масс.%, 0,001 масс.% или менее от общей массы белковых компонентов или всех компонентов композиции (*например*, в виде сухого вещества). В некоторых вариантах осуществления глицин отсутствует или, если присутствует, присутствует в количестве менее чем: 10 масс.%, 5 масс.%, 4 масс.%, 3 масс.%, 2 масс.%, 1 масс.%, 0,5 масс.%, 0,1 масс.%, 0,05 масс.%, 0,01 масс.%, 0,001 масс.% или менее от общей массы белковых компонентов или всех компонентов композиции (*например*, в виде сухого вещества).

В некоторых вариантах осуществления группа ALCAR не содержит одного, двух или трех из лизина, триметиллизина или карнитина. В некоторых вариантах осуществления группа ALCAR не содержит лизин или, если лизин присутствует, лизин присутствует в количестве менее чем: 10 масс.%, 5 масс.%, 4 масс.%, 3 масс.%, 2 масс.%, 1 масс.%, 0,5 масс.%, 0,1 масс.%, 0,05 масс.%, 0,01 масс.%, 0,001 масс.% или менее от общей массы белковых компонентов или всех компонентов композиции (*например*, в виде сухого вещества). В некоторых вариантах осуществления группа ALCAR не содержит карнитин или, если карнитин присутствует, карнитин присутствует в количестве менее чем: 10 масс.%, 5 масс.%, 4 масс.%, 3 масс.%, 2 масс.%, 1 масс.%, 0,5 масс.%, 0,1 масс.%, 0,05 масс.%, 0,01 масс.%, 0,001 масс.% или менее от общей массы белковых компонентов

или всех компонентов композиции (*например*, в виде сухого вещества). В некоторых вариантах осуществления группа ALCAR не содержит триметиллизин или, если триметиллизин присутствует, триметиллизин присутствует в количестве менее чем: 10 масс.%, 5 масс.%, 4 масс.%, 3 масс.%, 2 масс.%, 1 масс.%, 0,5 масс.%, 0,1 масс.%, 0,05 масс.%, 0,01 масс.%, 0,001 масс.% или менее от общей массы белковых компонентов или всех компонентов композиции (*например*, в виде сухого вещества).

В некоторых вариантах осуществления группа NAC не содержит одного, двух трех или четырех из цистеина, метионина, серина или цистина. В некоторых вариантах осуществления группа NAC не содержит цистеина или, если цистеин присутствует, присутствует в количестве менее чем: 10 масс.%, 5 масс.%, 4 масс.%, 3 масс.%, 2 масс.%, 1 масс.%, 0,5 масс.%, 0,1 масс.%, 0,05 масс.%, 0,01 масс.%, 0,001 масс.% или менее от общей массы белковых компонентов или всех компонентов композиции (*например*, в виде сухого вещества). В некоторых вариантах осуществления группа NAC не содержит метионин, или, если метионин присутствует, присутствует в количестве менее чем: 10 масс.%, 5 масс.%, 4 масс.%, 3 масс.%, 2 масс.%, 1 масс.%, 0,5 масс.%, 0,1 масс.%, 0,05 масс.%, 0,01 масс.%, 0,001 масс.% или менее от общей массы белковых компонентов или всех компонентов композиции (*например*, в виде сухого вещества). В некоторых вариантах осуществления группа NAC не содержит серин, или, если серин присутствует, присутствует в количестве менее чем: 10 масс.%, 5 масс.%, 4 масс.%, 3 масс.%, 2 масс.%, 1 масс.%, 0,5 масс.%, 0,1 масс.%, 0,05 масс.%, 0,01 масс.%, 0,001 масс.% или менее от общей массы белковых компонентов или всех компонентов композиции (*например*, в виде сухого вещества). В некоторых вариантах осуществления группа NAC не содержит цистин или, если цистин присутствует, присутствует в количестве менее чем: 10 масс.%, 5 масс.%, 4 масс.%, 3 масс.%, 2 масс.%, 1 масс.%, 0,5 масс.%, 0,1 масс.%, 0,05 масс.%, 0,01 масс.%, 0,001 масс.% или менее от общей массы белковых компонентов или всех компонентов композиции (*например*, в виде сухого вещества).

В некоторых вариантах осуществления углеводов (*например*, один, два, три, четыре, пять, шесть, семь, восемь, девять, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, или 27 из декстрозы, мальтодекстрозы, сахарозы, декстрина, декстрана, олигосахарида, полисахарида, амилопектина, инулина, фруктозы, галактозы, глюкозы, гликогена, кукурузного сиропа с высоким содержанием фруктозы, меда, инозитола, инвертированного сахара, лактозы, левулозы, мальтозы, патоки, сахарного тростника, ксилозы, рибозы, нутрилозы, изомальтулозы или леденца) отсутствует в композиции или, если присутствует, присутствует в количестве менее чем: 10 масс.%, 5 масс.%, 1 масс.%, 0,5 масс.%, 0,1 масс.%, 0,05 масс.%, 0,01 масс.%, 0,001 масс.%, или менее, *например*, от общей массы композиции (в виде сухого вещества).

В некоторых вариантах осуществления витамин (*например*, один, два, три, четыре, пять, шесть или семь из витамина B1, витамина B2, витамина B3, витамина B5, витамина B6, витамина B7, витамина B9, витамина B12, витамина C или витамина D) отсутствует в композиции или, если присутствует, присутствует в количестве менее чем: 10 масс.%, 5

масс.%, 1 масс.%, 0,5 масс.%, 0,1 масс.%, 0,05 масс.%, 0,01 масс.%, 0,001 масс.%, или менее, *например*, от общей массы композиции (в виде сухого вещества).

В некоторых вариантах осуществления один или оба из нитрата или нитрита отсутствуют в композиции или, если присутствуют, присутствуют в количестве менее чем: 10 масс.%, 5 масс.%, 1 масс.%, 0,5 масс.%, 0,1 масс.%, 0,05 масс.%, 0,01 масс.%, 0,001 масс.% или менее, *например*, от общей массы композиции (в виде сухого вещества).

В некоторых вариантах осуществления орнитин отсутствует в композиции или, если присутствует, присутствует в количестве менее чем: 10 масс.%, 5 масс.%, 1 масс.%, 0,5 масс.%, 0,1 масс.%, 0,05 масс.%, 0,01 масс.%, 0,001 масс.% или менее, *например*, от общей массы композиции (в виде сухого вещества).

В некоторых вариантах осуществления молибден отсутствует в композиции или, если присутствует, присутствует в количестве менее чем: 10 масс.%, 5 масс.%, 1 масс.%, 0,5 масс.%, 0,1 масс.%, 0,05 масс.%, 0,01 масс.%, 0,001 масс.% или менее, *например*, от общей массы композиции (в виде сухого вещества).

В некоторых вариантах осуществления желатин (*например*, желатиновая капсула) отсутствует в композиции или, если присутствует, присутствует в количестве менее чем: 10 масс.%, 5 масс.%, 1 масс.%, 0,5 масс.%, 0,1 масс.%, 0,05 масс.%, 0,01 масс.%, 0,001 масс.% или менее, *например*, от общей массы композиции (в виде сухого вещества). В некоторых вариантах осуществления стабильный изотоп (*например*, один, два, три или четыре из меченого изотопами С, ч, О или N) отсутствует в композиции или, если присутствует, присутствует в количестве менее чем: 10 масс.%, 5 масс.%, 1 масс.%, 0,5 масс.%, 0,1 масс.%, 0,05 масс.%, 0,01 масс.%, 0,001 масс.% или менее, *например*, от общей массы композиции (в виде сухого вещества).

В некоторых вариантах осуществления пробиотик (*например*, пробиотик *Bacillus*) отсутствует в композиции, или, если присутствует, присутствует в количестве менее чем: 10 масс.%, 5 масс.%, 1 масс.%, 0,5 масс.%, 0,1 масс.%, 0,05 масс.%, 0,01 масс.%, 0,001 масс.% или менее, *например*, от общей массы композиции (в виде сухого вещества).

В некоторых вариантах осуществления протеаза (*например*, одна или обе из папаина или бромелаина) отсутствует в композиции или, если присутствует, присутствует в количестве менее чем: 10 масс.%, 5 масс.%, 1 масс.%, 0,5 масс.%, 0,1 масс.%, 0,05 масс.%, 0,01 масс.%, 0,001 масс.% или менее, *например*, от общей массы композиции (в виде сухого вещества).

В некоторых вариантах осуществления  $\alpha$ -липоевая кислота (ALA) отсутствует в композиции или, если присутствует, присутствует в количестве менее чем: 10 масс.%, 5 масс.%, 1 масс.%, 0,5 масс.%, 0,1 масс.%, 0,05 масс.%, 0,01 масс.%, 0,001 масс.% или менее, *например*, от общей массы композиции (в виде сухого вещества).

В некоторых вариантах осуществления инсулиноподобное соединение (*например*, одно, два, три или четыре из корицы, ванадия (*например*, бис(пиколинато)оксованадия или бис(глицинато)оксованадия, экстракта растения банаба или коросолевой кислоты) отсутствует в композиции или, если присутствует, присутствует в количестве менее чем:

10 масс.%, 5 масс.%, 1 масс.%, 0,5 масс.%, 0,1 масс.%, 0,05 масс.%, 0,01 масс.%, 0,001 масс.% или менее, *например*, от общей массы композиции (в виде сухого вещества).

В некоторых вариантах осуществления антибактериальное средство (например, одно, два, три или четыре средства из аланина,  $\gamma$ -аминомасляной кислоты,  $\gamma$ -аминолевулиновой кислоты, или  $\gamma$ -аминовалериановой кислоты) отсутствует в композиции или, если присутствует, присутствует в количестве менее чем: 10 масс.%, 5 масс.%, 1 масс.%, 0,5 масс.%, 0,1 масс.%, 0,05 масс.%, 0,01 масс.%, 0,001 масс.% или менее, *например*, от общей массы композиции (в виде сухого вещества).

В некоторых вариантах осуществления полимер (например, цианоакрилатный полимер) отсутствует в композиции или, если присутствует, присутствует в количестве менее чем: 10 масс.%, 5 масс.%, 1 масс.%, 0,5 масс.%, 0,1 масс.%, 0,05 масс.%, 0,01 масс.%, 0,001 масс.% или менее, *например*, от общей массы композиции (в виде сухого вещества).

В некоторых вариантах осуществления никотинамидрибозид отсутствует в композиции или, если присутствует, присутствует в количестве менее чем: 10 масс.%, 5 масс.%, 1 масс.%, 0,5 масс.%, 0,1 масс.%, 0,05 масс.%, 0,01 масс.%, 0,001 масс.% или менее, *например*, от общей массы композиции (в виде сухого вещества).

В некоторых вариантах осуществления хинон (например, пирролохинолинхинон) отсутствует в композиции или, если присутствует, присутствует в количестве менее чем: 10 масс.%, 5 масс.%, 1 масс.%, 0,5 масс.%, 0,1 масс.%, 0,05 масс.%, 0,01 масс.%, 0,001 масс.% или менее, *например*, от общей массы композиции (в виде сухого вещества).

В некоторых вариантах осуществления один или оба из фосфатидилсерина или фосфатидилхолина отсутствуют в композиции или, если присутствуют, присутствуют в количестве менее чем: 10 масс.%, 5 масс.%, 1 масс.%, 0,5 масс.%, 0,1 масс.%, 0,05 масс.%, 0,01 масс.%, 0,001 масс.% или менее, *например*, от общей массы композиции (в виде сухого вещества).

В некоторых вариантах осуществления таурин отсутствует в композиции или, если присутствует, присутствует в количестве менее чем: 10 масс.%, 5 масс.%, 1 масс.%, 0,5 масс.%, 0,1 масс.%, 0,05 масс.%, 0,01 масс.%, 0,001 масс.% или менее, *например*, от общей массы композиции (в виде сухого вещества).

В некоторых вариантах осуществления один, два, три, четыре, пять или шесть из кверцетина, астаксантина, галлата эпигаллокатехина, мелатонина, экстракта гинкго билоба или куркумина отсутствуют в композиции, или, если присутствуют, присутствуют в количестве менее чем: 10 масс.%, 5 масс.%, 1 масс.%, 0,5 масс.%, 0,1 масс.%, 0,05 масс.%, 0,01 масс.%, 0,001 масс.% или менее, *например*, от общей массы композиции (в виде сухого вещества).

В некоторых вариантах осуществления 2,4-дисульфонил- $\alpha$ -фенил четвертичного бутилнитрона отсутствует в композиции или, если присутствует, присутствует в количестве менее чем: 10 масс.%, 5 масс.%, 1 масс.%, 0,5 масс.%, 0,1 масс.%, 0,05 масс.%, 0,01 масс.%, 0,001 масс.% или менее, *например*, от общей массы композиции (в виде

сухого вещества).

В некоторых вариантах осуществления один, два, три или четыре из S-(N, N-диэтилкарбамоил)глутатиона (карбаматиона), эбселена, мрнэтилсложного эфира глутатиона или пептида Шето-Шиллера отсутствуют в композиции или, если присутствуют, присутствуют в количестве менее чем: 10 масс.%, 5 масс.%, 1 масс.%, 0,5 масс.%, 0,1 масс.%, 0,05 масс.%, 0,01 масс.%, 0,001 масс.% или менее, *например*, от общей массы композиции (в виде сухого вещества).

В некоторых вариантах осуществления один или оба из  $\alpha$ -токоферола или S-аденозилметионина (SAM) отсутствуют в композиции, или, если присутствуют, присутствуют в количестве менее чем: 10 масс.%, 5 масс.%, 1 масс.%, 0,5 масс.%, 0,1 масс.%, 0,05 масс.%, 0,01 масс.%, 0,001 масс.% или менее, *например*, от общей массы композиции (в виде сухого вещества).

В некоторых вариантах осуществления один, два, три, четыре или пять из фенилаланина, гистидина, триптофана, метионина или тирозина отсутствуют в композиции, или, если присутствуют, присутствуют в количестве менее чем: 10 масс.%, 5 масс.%, 1 масс.%, 0,5 масс.%, 0,1 масс.%, 0,05 масс.%, 0,01 масс.%, 0,001 масс.% или менее, *например*, от общей массы композиции (в виде сухого вещества). Не желая быть связанными теорией, авторы отмечают, что, один, два, три, четыре или пять из фенилаланина, гистидина, триптофана, метионина или тирозина могут препятствовать и/или конкурировать с транспортом ВСАА (один, два или три лейцина, изолейцина или валина) через гематоэнцефалический барьер.

В некоторых вариантах осуществления алкалоид (например, один или оба из гуперзина А или винпоцетина) отсутствует в композиции или, если присутствует, присутствует в количестве менее чем: 10 масс.%, 5 масс.%, 1 масс.%, 0,5 масс.%, 0,1 масс.%, 0,05 масс.%, 0,01 масс.%, 0,001 масс.% или менее, *например*, от общей массы композиции (в виде сухого вещества).

В некоторых вариантах осуществления жирная кислота (например, одна, две, три или четыре из омега-3 жирных кислот (например, одна, две, три, четыре или пять из EPA, DHA, STA, DPA или ALA), омега-6 жирных кислот (например, одна, две или три из GLA, DGLA или LA), среднецепочечный триглицерид, или жирная кислота со средней длиной цепи) отсутствуют в композиции, или, если присутствуют, присутствует в количестве менее чем: 10 масс.%, 5 масс.%, 1 масс.%, 0,5 масс.%, 0,1 масс.%, 0,05 масс.%, 0,01 масс.%, 0,001 масс.% или менее, *например*, от общей массы композиции (в виде сухого вещества).

## **СПОСОБЫ ЛЕЧЕНИЯ**

Раскрытие настоящего изобретения предоставляет способ улучшения одной или обеих функций из нейрональной функции или когнитивной функции, включающий введение больному эффективного количества композиции, раскрытой в описании настоящего изобретения (например, Активное Вещество). Композицию можно вводить согласно режиму дозирования, описанному в настоящем документе, для улучшения одной

или обеих функций из нейрональной функции или когнитивной функции у больного (например, человека).

В некоторых вариантах осуществления у больного не диагностирована болезнь Альцгеймера. В некоторых вариантах осуществления больной не страдает от легких когнитивных нарушений (МСИ).

Раскрытие настоящего изобретения предоставляет способ лечения или профилактики нейронального повреждения (например, травматического повреждения головного мозга (ТВИ) или инсульта), включающий введение больному эффективного количества композиции, раскрытой в описании настоящего изобретения (например, Активного Вещества). Композицию можно вводить согласно режиму дозирования, описанному в настоящем документе для лечения нейронального повреждения у больного (например человека).

В некоторых вариантах осуществления композиция, описанная в настоящем документе (например, Активное Вещество) предназначена для применения в качестве лекарственного средства при улучшении одной или обеих функций из нейрональной функции или когнитивной функции у больного (например, больного с нейрональным повреждением (например, ТВИ или инсультом)). В некоторых вариантах осуществления композиция предназначена для применения в качестве лекарственного средства при лечении (например, купирования, снижения, уменьшения интенсивности или предупреждения) нейронального повреждения у больного.

В некоторых вариантах осуществления композиция, описанная в настоящем документе (например, Активное Вещество) предназначена для применения в производстве лекарственного средства для улучшения одной или обеих функций из нейрональной функции или когнитивной функции у больного (например, больного с нейрональным нарушением (например, ТВИ или инсультом)). В некоторых вариантах осуществления композиция (например, Активное Вещество) предназначена для применения в производстве лекарственного средства для лечения (например, купирования, снижения, уменьшения интенсивности или предупреждения) нейронального повреждения у больного.

В некоторых вариантах осуществления больной с нейрональным повреждением (например, ТВИ или инсультом) не получал предыдущее лечение с использованием композиции, описанной в настоящем документе (например, не получавший терапии больной). В некоторых вариантах осуществления у больного было диагностировано ТВИ, например, mТВИ. В некоторых вариантах осуществления у больного не был диагностирован инсульт, например, ишемический инсульт. В некоторых вариантах осуществления больной является человеком.

В некоторых вариантах осуществления больной имеет риск получения или перенес. В некоторых вариантах осуществления больной имеет риск получения или перенес легк ТВИ. В некоторых вариантах осуществления больной имеет риск получения или перенес хроническую травматическую энцефалопатию. В некоторых вариантах осуществления

больной имеет риск получения или получил в прошлом спортивную травму. В некоторых вариантах осуществления больной имеет риск получения или перенес mTBI, вызванное одной или обеими из спортивной травмы или легкой тупой травмой.

В некоторых вариантах осуществления больной имеет риск получения или перенес инсульт. В некоторых вариантах осуществления больной имеет риск получения или перенес ишемический инсульт. В некоторых вариантах осуществления больной имеет риск получения или перенес острый ишемический инсульт. В некоторых вариантах осуществления больной имеет риск получения или перенес геморрагический инсульт. В некоторых вариантах осуществления больной имеет риск получения или перенес внутримозговое кровоизлияние или субарахноидальное кровоизлияние. В вариантах осуществления больной страдает от острого ишемического инсульта средней мозговой артерии (МСА). В некоторых вариантах осуществления у больной наблюдают транзиторную ишемическую атаку. Транзиторное ишемическое событие, как правило, относится к транзиторному (например, кратковременному) эпизоду неврологической дисфункции, вызванной потерей кровотока (например, в головном мозге, спинном мозге или сетчатке) без острого инфаркта (например, смерти ткани).

В вариантах осуществления у больного диагностируют первичный инсульт (например, у больного отсутствует предыдущая история инсульта). В вариантах осуществления больной ранее перенес инсульт (например, у больного было одно, два, три, четыре или более предыдущих событий инсульта). В некоторых вариантах осуществления у больного проявляется симптоматика нейронального повреждения (например TBI или инсульта), например, физический, ментальный, нейрональный или физиологический симптом нейронального повреждения до введения композиции.

В некоторых вариантах осуществления у больного проявляется ментальный или физический симптом TBI, выбранный из одного, двух, трех, четырех, пяти, шести семи, восьми, девяти, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18 или более (например, всех) из когнитивных дефицитов, головокружения, потери слуха, головной боли (например, частой головной боли), потери сознания, потери памяти, дезориентации, нарушения сна, тошноты, нарушения равновесия, утомляемости, сонливости, нечеткого зрения, звона в ушах, светочувствительности, чувствительности к звуку, сниженной способности к концентрации внимания, эмоциональной лабильности, или повышенного беспокойства (например, относительно здорового больного без TBI).

В некоторых вариантах осуществления у больного проявляется ментальный или физический симптом инсульта (например, ишемического инсульта), выбранный из одного, двух, трех, четырех, пяти, шести семи, восьми, девяти, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16 или более (например, всех) из: нарушения чувствительности, нарушения равновесия, потери памяти, слабости лицевой мускулатуры, опущения века, паралича (например, гемиплегии), сниженной сенсорной чувствительности, сниженные рефлексы, слабости языка, непроизвольного движения глаз, а выпадения поля зрения, афазии, возросшей дезориентации, вертиго, сниженной речевой способности (например, апраксии),

сниженной способности к ходьбе, или сниженной моторной координации (например, относительно здорового больного без инсульта).

В некоторых вариантах осуществления у больного проявляется физиологический симптом инсульта, выбранный из одного, двух, трех, четырех, пяти, шести семи, восьми, девяти, 10, 11, 12 или более (например, всех) симптомов из тромботической активации, церебральной гипоперфузии, гипоксии, анаэробного гликолиза, истощения АТФ, одной или обеих из дисфункции или деполяризации Na/K АТФазы, экзотоксичности, активации NMDA-AMPA рецепторов, митохондриального повреждения, апоптоза, увеличенного притока кальция, увеличенных свободных радикалов или окислительного стресса.

В некоторых вариантах осуществления способ дополнительно включает в себя мониторинг больного для улучшения одного или нескольких симптомов нейронального повреждения (например ТВИ или инсульта), описанных в настоящем документе, например, физического, ментального, нейронального или физиологического симптома нейронального повреждения, до введения композиции. В некоторых вариантах осуществления введение композиции (например, при режиме дозирования, описанного в настоящем документе) приводит в результате к снижению тяжести одного или нескольких симптомов нейронального повреждения (например ТВИ или инсульта), описанных в настоящем документе.

В некоторых вариантах осуществления введение композиции (например, при режиме дозирования, описанном в настоящем документе) приводит в результате к снижению тяжести ментального или физического симптома ТВИ, выбранного из одного, двух, трех, четырех, пяти, шести семи, восьми, девяти, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18 или более (например, всех) из когнитивных дефицитов, головокружения, потери слуха, головной боли (например, частой головной боли), потери сознания, потери памяти, дезориентации, нарушения сна, тошноты, нарушения равновесия, утомляемости, сонливости, нечеткого зрения, звона в ушах, светочувствительности, чувствительности к звуку, сниженной способности к концентрации внимания, эмоциональной лабильности, или повышенного беспокойства (например, относительно больного до введения композиции).

В некоторых вариантах осуществления введения композиции (например, при режиме дозирования, описанном в настоящем документе) приводит в результате к улучшению состояния при ментальном или физическом симптоме инсульта (например, ишемического инсульта), выбранном из одного, двух, трех, четырех, пяти, шести семи, восьми, девяти, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16 или более (например, всех) из: нарушения чувствительности, нарушения равновесия, потери памяти, слабости лицевой мускулатуры, опущения века, паралича (например, гемиплегии), сниженной сенсорной чувствительности, сниженные рефлексы, слабости языка, непроизвольного движения глаз, а выпадения поля зрения, афазии, увеличенной дезориентации, вертиго, сниженной речевой способности (например, апраксии), сниженной способности к ходьбе, или сниженной моторной координации (например, относительно здорового больного без

инсульта).

В некоторых вариантах осуществления введение композиции (например, при режиме дозирования, описанном в настоящем документе) приводит в результате улучшению состояния при ментальном или физическом симптоме транзиторной ишемической атаки, выбранной из одного, двух, трех, четырех, пяти, шести, семи, восьми, девяти, или более (например, всех) из: моторной слабости (например, односторонней моторной слабости, например, одностороннего паралича/пареза мимической мускулатуры), нарушения чувствительности (например, одностороннего нарушения чувствительности), паралича (например, одностороннего паралича), диплопии, кратковременного нарушения зрения, вертиго, нарушения равновесия, слепоты, головной боли или затруднения речи.

В некоторых вариантах осуществления введение композиции (например, при режиме дозирования, описанном в настоящем документе) приводит в результате к улучшению состояния при физиологическом симптоме инсульта, выбранном из одного, двух, трех, четырех, пяти, шести, семи, восьми, девяти, 10, 11, 12 или более (например, всех) из тромботической активации, церебральной гипоперфузии, гипоксии, анаэробного гликолиза, истощения АТФ, одной или обеих из дисфункции или деполяризации Na/K АТФазы, экзотоксичности, активации NMDA-AMPA рецепторов, митохондриального повреждения, апоптоза, увеличенного притока кальция, увеличенных свободных радикалов или окислительного стресса.

В некоторых вариантах осуществления введение композиции (например, при режиме дозирования, описанном в настоящем документе) больному с нейрональным нарушением (например, ТБИ или инсультом) приводит в результате к одному, двум, трем, четырем, пяти, шести, семи, восьми, девяти или всем эффектам из: а) увеличенным анаплерозу цикла ТСА или выработке АТФ; б) пониженного митохондриального притока кальция; в) сниженных свободных радикалов или активных окислительных форм (ROS); д) сниженных уровней провоспалительных цитокинов, например, в результате активации одного или обоих из аномальной микроглии или астроцитов; е) уменьшенного микроглиального ответа на провоспалительные сигналы (например, ответа фенотипа М1 микроглии на фенотип М2 микроглии); ф) увеличенной нейрональной сигнальной функции (например, сигнальной функции гиппокампа); г) сниженного воспаления (например, воспаления ткани мозга); h) увеличенного ионного потока; i) увеличенной митохондриальной функции; или j) сниженной синаптической дисфункции, включающий введение больному эффективного количества композиции (например, Активного Вещества) согласно любым аспектам или вариантам осуществления, раскрытым в описании настоящего изобретения, посредством чего улучшая один, два, три, четыре, пять, шесть, семь, восемь, девять или все из (а)-(j).

В некоторых вариантах осуществления введение композиции, описанной в настоящем документе, приводит в результате к ускоренному восстановлению у больного с ТБИ (например, легкой ТБИ или тяжелыми формами ТБИ) или инсультом. В некоторых

вариантах осуществления введение композиции приводит в результате к улучшенной выживаемости больного с ТБИ (например, легкой ТБИ или тяжелыми формами ТБИ) или инсультом.

В некоторых вариантах осуществления введение композиции, описанной в настоящем документе, улучшает состояние при симптомах нейронального повреждения (например, ТБИ или инсульта), например, посредством уменьшения воспаления. В некоторых вариантах осуществления введение композиции увеличивает одно или оба из синтеза GSH или поглощения OS, посредством чего уменьшая воспаления у пациента с ТБИ.

В некоторых вариантах осуществления введение композиции, описанной в настоящем документе (например, Активного Вещества) оказывает нейропротекторные эффекты, например, у больного во время или после спортивных занятий.

В некоторых вариантах осуществления время наступления нейронального повреждения (например, ТБИ или инсульта) определяется медицинским специалистом, например, посредством опроса, касающегося одного или нескольких симптомов нейронального повреждения, как описано в настоящем документе. В некоторых вариантах осуществления визуализацию головного мозга (например, МРТ) применяют для определения одного или обоих из времени наступления или продолжительности нейронального повреждения (например, ТБИ или инсульта) у больного. В некоторых вариантах осуществления композицию вводят после нейронального повреждения, например, в интервале 30 минут, 1 часа, 2 часов (ч), 3 ч, 4 ч, 5 ч, 6 ч, 8 ч, 12 ч, 16 ч, 18 ч, 20 ч, 24 ч, 48 ч, или 72 ч после времени наступления нейронального повреждения.

Композиция, описанная в настоящем документе, может вводиться больному до или после черепно-мозговой травмы (например, сотрясения). В некоторых вариантах осуществления композицию вводят до черепно-мозговой травмы, например, за 30 минут, 1 час, 2 ч, 3 ч, 4 ч, 5 ч, 6 ч, 8 ч, 12 ч, 16 ч, 18 ч, 20 ч, 24 ч, 48 ч или 72 ч до черепно-мозговой травмы (например, сотрясения). В некоторых вариантах осуществления композицию вводят после черепно-мозговой травмы, например, в интервале 30 минут, 1 часа, 2 ч, 3 ч, 4 ч, 5 ч, 6 ч, 8 ч, 12 ч, 16 ч, 18 ч, 20 ч, 24 ч, 48 ч или 72 ч после черепно-мозговой травмы (например, сотрясения). В некоторых вариантах осуществления композицию вводят как до, так и после черепно-мозговой травмы (например, сотрясения).

В некоторых вариантах осуществления уровни (например, плазменные уровни) ВСАAs снижаются у больного с нейрональным повреждением (например, ТБИ или инсультом) до лечения с использованием композиции, описанной в настоящем документе, например, относительно здорового больного без нейронального повреждения. В некоторых вариантах осуществления уровни (например, плазменные уровни) одного, двух или трех из валина, лейцина или изолейцина снижаются у больного с нейрональным повреждением до лечения с использованием композиции. В одном варианте осуществления уровни валина снижаются у больного с нейрональным повреждением до лечения с использованием композиции, например, сниженные уровни валина

ассоциируют со смертностью у больного с нейрональным повреждением (например, TBI).

В некоторых вариантах осуществления введение композиции, описанной в настоящем документе, может уравнивать профиль аминокислот у больного с нейрональным повреждением (например, TBI, например, mTBI или инсультом). В некоторых вариантах осуществления введение композиции повышает уровень (например, плазменный уровень) одного, двух или более (например, всех) из валина, лейцина или изолейцина у больного с нейрональным повреждением, например, относительно больного до лечения с использованием композиции. В одном варианте осуществления введение композиции повышает уровень (например, плазменный уровень) валина у больного с нейрональным повреждением (например, TBI), например, относительно больного до лечения с использованием композиции.

В некоторых вариантах осуществления способ дополнительно включает осуществление одной, двух трех или четырех процедур оценки согласно Самооценки сознания (SAC), Sport Concussion Assessment Tool 5th Edition (SCAT5), Шкалы оценки степени нарушения трудоспособности (DRS) или Системы оценки погрешности (BESS) оценки больного с нейрональным повреждением, например, до или после введения композиции, описанной в настоящем документе. В некоторых вариантах осуществления введение композиции приводит в результате к улучшению оценки согласно одной, двух трех или четырех систем оценки из SAC, SCAT5, DRS или BESS у больного.

В некоторых вариантах осуществления способ может дополнительно включать проведение оценки согласно Шкале оценки степени нарушения трудоспособности (DRS), чтобы оценить улучшения состояния у больного с TBI. В некоторых вариантах осуществления введение композиции, включающей аминокислотные группы приводит в результате к снижению балльной оценки согласно DRS у пациента. DRS описана в Neese et al., Brain Inj. 2000 Aug;14(8):719-24, которая полностью включена в настоящий документ посредством ссылки.

В некоторых вариантах осуществления способ может дополнительно включать проведение оценки согласно шкале Самооценки сознания (SAC) чтобы оценить улучшения состояния у больного с TBI. В некоторых вариантах осуществления введение композиции, включающей аминокислотные группы, приводит в результате к увеличению балльной оценки согласно SAC у пациента. SAC описана in Neese et al., Brain Inj. 2000 Aug;14(8):719-24, которая полностью включена в настоящий документ посредством ссылки.

В некоторых вариантах осуществления способ может дополнительно включать проведение оценки согласно Системе оценки погрешности (BESS), чтобы оценить улучшения состояния у больного с TBI. В некоторых вариантах осуществления введение композиции, включающей аминокислотные группы, приводит в результате к снижению балльной оценки согласно BESS у пациента. BESS описана у Bell et al., Sports Health. 2011 May; 3(3): 287-295, которая полностью включена в настоящий документ посредством ссылки.

## РЕЖИМЫ ДОЗИРОВАНИЯ

Композиция (например, Активное Вещество) может вводиться согласно режиму дозирования, описанному в настоящем документе, для улучшения одной или обеих функций из нейрональной функции или когнитивной функции у больного, например, для лечения или профилактики нейронального повреждения (например, травматического повреждения головного мозга (ТВИ) или инсульта) у больного, нуждающегося в таком лечении (например, человека).

В некоторых вариантах осуществления композиция может быть предоставлена больному с нейрональным нарушением (например, ТВИ или инсультом) либо при однократном или многократном режиме дозирования. В некоторых вариантах осуществления дозу вводят дважды в день, три раза ежедневно, четыре раза ежедневно, пять раз ежедневно, шесть раз ежедневно, семь раз ежедневно или больше. В некоторых вариантах осуществления композицию вводят один, два или три раза ежедневно. В некоторых вариантах осуществления композицию вводят в течение меньшей мере 2 дней, 3 дней, 4 дней, 5 дней, 6 дней, 7 дней или 2 недель. В некоторых вариантах осуществления композицию вводят длительно (*например*, более 30 дней, *например*, 31 день, 40 дней, 50 дней, 60 дней, 3 месяца, 6 месяцев, 9 месяцев, один год, два года или три года).

Композицию можно вводить каждые 2 часа, каждые 3 часа, каждые 4 часа, каждые 5 часа, каждые 6 часов, каждые 7 часов, каждые 8 часов, каждые 9 часов или каждые 10 часов для улучшения одной или обеих из нейрональной функции или когнитивной функции у больного (например, больного с нейрональным нарушением, например, ТВИ или инсультом).

В некоторых вариантах осуществления композицию вводят до приема пищи (например, завтрака, ланча или обеда). В других вариантах осуществления композицию вводят совместно с приемом пищи (например, завтраком, ланчем или обедом). В других вариантах осуществления композицию вводят после приема пищи (например, завтрака, ланча или обеда). В некоторых вариантах осуществления композицию вводят после завтрака и обеда.

В некоторых вариантах осуществления композиция содержит три стик-пакета, *например*, где каждый стик-пакет содержит 33,3% +/- 15% количества каждой аминокислотной группы, включенный в композиции, описанные в настоящем документе. В некоторых вариантах осуществления три стик-пакета вводят два раза ежедневно.

В некоторых вариантах осуществления композиция содержит четыре стик-пакета, *например*, где каждый стик-пакет содержит 25% +/- 15% количества каждой аминокислотной группы, включенный в композиции, описанные в настоящем документе. В некоторых вариантах осуществления четыре стик-пакета вводят два раза ежедневно.

В некоторых вариантах осуществления композицию вводят при дозе, равной от 5 граммов (г) +/- 20% до 150 г +/- 20% общих аминокислотных групп ежедневно, например, от 15 г +/- 20% до 100 г +/- 20% общих аминокислотных групп ежедневно, например, при одной дозе в день, двух дозах в день, трех дозах в день, четырех дозах в день, пяти дозах в

день, шести дозах в день, семи дозах в день, восьми дозах в день, девяти дозах в день или десяти дозах в день (например, одна доза или две дозы в день).

В некоторых вариантах осуществления композицию вводят при дозировке, равной от 15 г +/- 20% до 100 г +/- 20% общих аминокислотных групп ежедневно. В некоторых вариантах осуществления композицию вводят при дозировке, равной: 20 г +/- 20%, 25 г +/- 20%, 30 г +/- 20%, 33 г +/- 20%, 34 г +/- 20%, 35 г +/- 20%, 40 г +/- 20%, 45 г +/- 20%, 50 г +/- 20%, 53 г +/- 20%, 54 г +/- 20%, 55 г +/- 20%, 60 г +/- 20%, 65 г +/- 20%, 70 г +/- 20%, 75 г +/- 20%, 80 г +/- 20% или 85 г +/- 20% общих аминокислотных групп ежедневно.

В некоторых вариантах осуществления композицию вводят при дозировке, равной от 2 г +/- 20% до 60 г +/- 20% общих аминокислотных групп, например, один раз ежедневно, дважды в день, три раза ежедневно, четыре раза ежедневно, пять раз ежедневно или шесть раз ежедневно (например, дважды в день). В некоторых вариантах осуществления композицию вводят при дозе, равной от 2 г +/- 10% до 10 г +/- 20%, от 10 г +/- 20% до 20 г +/- 20%, от 20 г +/- 20% до 40 г +/- 20% или от 40 г +/- 20% до 60 г +/- 20% общих аминокислотных групп, например, один раз ежедневно, дважды в день или три раза ежедневно (например, дважды в день). В некоторых вариантах осуществления композицию вводят при дозе, равной от 10 г +/- 20% до 20 г +/- 20% общих аминокислотных групп дважды в день, *например*, 17 г +/- 20% общей аминокислотных групп дважды в день. В некоторых вариантах осуществления композицию вводят при дозе, равной от 20 г +/- 20% до 40 г +/- 20% общих аминокислотных групп дважды в день, *например*, 27 г +/- 20% общих аминокислотных групп дважды в день.

В некоторых вариантах осуществления композицию вводят при дозировке, равной 10 г +/- 20%, 15 г +/- 20%, 16 г +/- 20%, 17 г +/- 20%, 18 г +/- 20%, 19 г +/- 20%, 20 г +/- 20%, 21 г +/- 20%, 22 г +/- 20%, 23 г +/- 20%, 24 г +/- 20%, 25 г +/- 20%, 26 г +/- 20%, 27 г +/- 20%, 28 г +/- 20%, 29 г +/- 20%, 30 г +/- 20%, 35 г +/- 20%, 40 г +/- 20%, 45 г +/- 20% или 50 г +/- 20%, например, два раза ежедневно. В некоторых вариантах осуществления композицию вводят при дозировке, равной 17 г +/- 20% два раза ежедневно. В некоторых вариантах осуществления композицию вводят при дозировке, равной 27 г +/- 20% два раза ежедневно.

## **ПРОИЗВОДСТВО АКТИВНОГО ВЕЩЕСТВА И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ КОМПОЗИЦИЙ**

Раскрытие настоящего изобретения предоставляет способ производства или получения композиции (например, Активного Вещества) согласно излагаемому изобретению. Аминокислотные группы, применяемые для получения композиций могут быть агломерированы и/или инстантизированы, чтобы способствовать всасыванию и/или сольюбилизации.

Композиции могут быть получены с использованием аминокислотных групп из следующих источников или можно использовать другие источники: например, FUSI-BCAA □ Инстантизированная Смесь (L-Лейцин, L-Изолейцин и L-Валин при массовом отношении 2:1:1), инстантизированный L-Лейцин и другие кислоты могут быть получены

от Ajinomoto Co., Inc. Pharma. Степень чистоты сырьевых материалов аминокислотных групп может применяться в производстве фармацевтических продуктов, содержащих аминокислотные группы. Степень чистоты пищевых продуктов (или для пищевых добавок) для сырьевых материалов аминокислотных групп может применяться в производстве пищевых продуктов, содержащих аминокислотные группы.

Для получения композиций согласно настоящему изобретению могут применяться следующие общие стадии: исходные материалы (индивидуальные аминокислотные группы и эксципиенты) могут быть смешаны в блоке смешения, с последующей верификацией однородности смеси и содержания аминокислотной группы, и смешанным порошком можно наполнять стик-пакеты или другую форму однократной дозировки. Содержимое стик-пакетов или других форм однократной дозировки может быть диспергировано в воде во время применения для перорального введения.

Композиции согласно настоящему изобретению для пищевых добавок и медицинского питания будут находиться в форме, подходящей для перорального введения.

При комбинировании сырьевых материалов, например, аминокислотных групп и/или эксципиентов с фармацевтической степенью чистоты в композицию, в композиции могут присутствовать загрязнения. Композиция соответствует стандарту по уровню загрязнения, когда композиция по существу не содержит (например, содержит менее 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2, 1, 0,1, 0,01, или 0,001% (м/м)) загрязнения. В некоторых вариантах осуществления композиция, описанная в способе в настоящем документе, не содержит загрязнения. Загрязнения не включают любые вещества, которые намеренно присутствуют в композиции (например, аминокислотные группы и эксципиенты фармацевтической степени чистоты, например, компоненты для перорального введения могут намеренно присутствовать) или любое вещество, которое обладает отрицательным эффектом на параметр качества продукта композиции (например, побочные эффекты у больного, сниженная потенция, сниженная стабильность/срок хранения, обесцвечивание, запах, плохой вкус, плохая текстура/ощущение во рту или увеличенная сегрегация компонентов композиции). В некоторых вариантах осуществления загрязнения включают микробы, эндотоксины, металлы или их комбинации. В некоторых вариантах осуществления уровень загрязнения, например, для металлов, лецитина, холина, эндотоксина, микробов или других загрязнений (например, загрязнений из сырьевых материалов) каждой части композиции находится ниже уровня, разрешенного для пищи.

### **ЭКСЦИПИЕНТЫ**

Аминокислотные композиции согласно настоящему изобретению могут быть компаундированы или составлены с использованием одного или нескольких эксципиентов. Неограничивающие примеры подходящих эксципиентов включают усилитель вкуса, ароматизатор, буферное средство, консервант, стабилизатор, связующее, уплотняющее средство, смазку, усилитель диспергирования, разрыхлитель, отдушку, подсластитель и краситель.

В некоторых вариантах осуществления эксципиент содержит буферное средство. Неограничивающие примеры подходящих буферных средств включают лимонную кислоту, цитрат натрия, карбонат магния, бикарбонат магния, карбонат кальция и бикарбонат кальция.

В некоторых вариантах осуществления эксципиент содержит консервант. Неограничивающие примеры подходящих консервантов включают антиоксиданты, такие как альфа-токоферол и аскорбат и антимикробные средства, такие как парабены, хлорбутанол и фенол.

В некоторых вариантах осуществления композиция содержит связующее в качестве эксципиента. Неограничивающие примеры подходящих связующих включают крахмалы, прежелатинизированные крахмалы, желатин, поливинилпирролидон, целлюлозу, метилцеллюлозу, карбоксиметилцеллюлозу натрия, этилцеллюлозу, полиакриламиды, поливинилоксоазолидон, поливиниловые спирты, C12-C18 жирный спирт, полиэтиленгликоль, полиолы, сахараиды, олигосахариды и их комбинации.

В некоторых вариантах осуществления композиция содержит смазку в качестве эксципиента. Неограничивающие примеры подходящих смазок включают стеарат магния, стеарат кальция, стеарат цинка, гидрированные растительные масла, стеротекс, полиоксиэтилена моностеарат, тальк, полиэтиленгликоль, бензоат натрия, лаурилсульфат натрия, лаурилсульфат магния и легкое минеральное масло.

В некоторых вариантах осуществления композиция содержит усилитель диспергирования в качестве эксципиента. Неограничивающие примеры подходящих диспергаторов включают крахмал, альгиновую кислоту, поливинилпирролидоны, гуаровую камедь, каолин, ксантановую камедь, бентонит, очищенную древесную целлюлозу, гликолат крахмала натрия, изоаморфный силикат и микрокристаллическую целлюлозу в качестве эмульгатора поверхностно-активных веществ с высоким HLB.

В некоторых вариантах осуществления композиция содержит разрыхлитель в качестве эксципиента. В некоторых вариантах осуществления разрыхлитель представляет собой нешипучий разрыхлитель. Неограничивающие примеры подходящих нешипучих разрыхлителей включают крахмалы, такие как кукурузный крахмал, картофельный крахмал, их прежелатинизированные и модифицированные крахмалы, подсластители, глины, такие как бентонит, микрокристаллическую целлюлозу, альгинаты, гликолат крахмала натрия, камеди, такие как агар, гуаровая камедь, камедь рожкового дерева, карайя, пектин и трагакант. В некоторых вариантах осуществления разрыхлитель представляет собой шипучий разрыхлитель. Неограничивающие примеры подходящих шипучих разрыхлителей включают бикарбонат натрия в комбинации с лимонной кислотой и бикарбонат натрия в комбинации с винной кислотой.

В некоторых вариантах осуществления эксципиент содержит ароматизатор. Ароматизаторы могут быть выбраны из синтетических ароматных масел и ароматических отдушек; природных масел; экстрактов растений, листьев, цветов и фруктов; и их комбинаций. В некоторых вариантах осуществления ароматизатор выбраны из коричневых

масел; масла гаултерии; масел перечной мяты; масла клевера; сенного масла; анисового масла; эвкалипта; ванили; цитрусового масла, такого как масло лимона, масло апельсина, виноградное и грейпфрутовое масло; и фруктовых эссенций, включающих яблоко, персик, грушу, землянику, малину, вишню, сливу, ананас и абрикос.

В некоторых вариантах осуществления эксципиент содержит подсластитель. Неограничивающие примеры подходящих подсластителей включают глюкозу (кукурузный сироп), декстрозу, инвертированный сахар, фруктозу и их смеси (когда их не применяют как носитель); сахарин и его различные соли, такие как соль натрия; дипептидные подсластители такие как аспартам; дигидрохальконовые соединения, глицирризин; *Stevia Rebaudiana* (Стевиозид); хлорпроизводные сахарозы, такие как сукралоза; и спиртосахара такие как сорбит, маннит, силит и т.п. Также рассматриваются гидролизаты гидрированного крахмала и синтетические подсластители 3,6-дигидро-6-метил-1,2,3-оксатиазин-4-он-2,2-диоксид, особенно калиевая соль (ацесульфам-К) их натриевые и кальциевые соли.

В некоторых вариантах осуществления композиция содержит краситель. Неограничивающие примеры подходящих красителей включают пищевые, лекарственные и косметические пигменты (FD&C), лекарственные и косметические пигменты (D&C) и внешние лекарственные и косметические пигменты (Ext. D&C). Красители могут применяться как красящие вещества или их соответствующие оттенки.

Конкретные эксципиенты могут включать один или несколько из: лимонной кислоты, лецитина, (например Alcolec F100), подсластители (например, сукралозу, микронизированную сукралозу NF, ацесульфам калия (например Ace-K)), усилитель диспергирования (например ксантановую камедь (например Tісахan Rapid-3)), отдушки (например ванильный крем #4306, природный апельсин WONF #1326, лайм 865.0032U и лимон 862,2169U), средство, корректирующее горечь (например 936,2160U) и природные или искусственные пигменты (например FD&C Yellow 6). Содержимое иллюстративных ингредиентов contents для каждого стик-пакета показано в Таблице 4.

**Таблица 4. Ингредиентное содержимое в каждом стик-пакете.**

| ИНГРЕДИЕНТ       | ЧИСТО<br>ТА | ФУНКЦИЯ                                       | ИСТОЧНИК;<br>КОММЕНТАРИЙ  |
|------------------|-------------|---|---|
| Аминокислоты     | USP         | Активный Фармацевтический<br>Ингредиент (API) | Различные источники;<br>Неинстантизированная<br>форма (шкала MFG) |
| Лимонная кислота | USP         | pH, Аромат                                    | Spectrum Chems;<br>f(объем) ≤ 1,0% м/о                            |
| Ацесульфам К     | NF          | Сладость (быстрое<br>наступление)             | Spectrum Chems;<br>Мишень 1<br>Подсластитель                      |

|                                   |      |                                  |   |
|-----------------------------------|------|----------------------------------|---|
| Сукралоза                         | NF   | Сладость (медленное наступление) | Spectrum Chems; WHO<br>ADI ≤ 15 мг/кг                     |
| Лецитин (Alecoclec F100)          | FCC  | Увлажнитель                      | American Lecithin Company                                 |
| Ксантановая камедь                | FCC  | Стабилизатор/Загуститель         | TIC Камеди; f(объем)<br>≤ 0,5% м/о                        |
| Ванильный крем (Art)              | GRAS | Вкус/аромат                      | David Michael;<br>Маскировка серы                         |
| Апельсин (Природный и WONF)       | GRAS | 1 аромат                         | David Michael;<br>Цитрусовый профиль<br>придает низкий pH |
| Лайм (Природный и WONF)           | GRAS | 2 аромат                         | FONA; Единственный поставщик ароматизатора                |
| Лимон (Природный и искусственный) | GRAS | 2° аромат                        | FONA; Единственный поставщик ароматизатора                |
| Модификатор вкуса                 | GRAS | Корригирование горечи            | FONA; Применим при низком объеме                          |
| FD&C Yellow No,6                  | USP  | Цвет                             | Sensient; Наложение на профиль аромата                    |

В другом варианте осуществления эксципиенты ограничены лимонной кислотой, подсластителем (например, сукралозой), ксантановой камедью, ароматизирующим средством (например, ванильным кремом #4036), отдушкой (например, Прир. апельсин WONF #1362), и красителем (например, FD&C Yellow 6), например., из эксципиента конкретно исключен лецитин (Таблица 5).

**Таблица 5. Иллюстративное содержимое в каждом стик-пакете.**

| <b>ИНГРЕДИЕНТ</b>    | <b>ЧИСТОТА</b> | <b>ФУНКЦИЯ</b>                             |
|----------------------|----------------|--|
| Аминокислоты         | USP            | Активный Фармацевтический Ингредиент (API) |
| Лимонная кислота     | USP            | pH, Аромат                                 |
| Сукралоза            | NF             | Сладость (медленное наступление)           |
| Ксантановая камедь   | FCC            | Стабилизатор/Загуститель                   |
| Ванильный крем (Art) | GRAS           | Аромат                                     |
| Апельсин             | GRAS           | 1 аромат                                   |

|                   |     |      |
|-------------------|-----|------|
| (Прир.+WONF)      |     |      |
| FD&C Yellow No. 6 | USP | Цвет |

### **ПИЩЕВЫЕ КОМПОЗИЦИИ**

Композиция (например, Активное Вещество), включающая аминокислотные группы, может быть составлена и применяться в виде пищевой композиции, например, выбранной из медицинской пищи, функциональной пищи, или добавки. В таком варианте осуществления сырьевые материалы и конечный продукт должны соответствовать стандартам для пищевого продукта.

Композиция согласно любому из аспектов и вариантов осуществления, раскрытых в описании настоящего изобретения, может быть предназначена для применения в виде пищевой композиции, например, выбранной из медицинской пищи, функциональной пищи или добавки. В некоторых вариантах осуществления пищевая композиция предназначена для применения в способе, включающему в себя введение композиции больному. Композиция может быть предназначена для использования в пищевой композиции с целью улучшения одной или обеих функций из нейрональной функции или когнитивной функции у больного.

В некоторых вариантах осуществления пищевую композицию выбраны из медицинской пищи, функциональной пищи или добавки. В некоторых вариантах осуществления композиция находится в виде пищевой добавки, пищевой готовой формы, функциональной пищи, медицинской пищи, пищи или напитка, содержащих композицию, описанную в настоящем документе. В некоторых вариантах осуществления пищевая добавка, пищевая готовая форма, функциональная пища, медицинская пища, пища или напиток, содержащие композицию, описанную в настоящем документе, предназначены для применения при контроле нейронального повреждения (например, травматического повреждения головного мозга (ТВИ) или инсульта) у больного.

Раскрытие настоящего изобретения предоставляет способ улучшения одного, двух, трех, четырех, пяти, шести, семи, восьми, девяти или всех из эффектов: а) снижение анаплероза цикла ТСА или выработки АТФ; б) увеличенный митохондриальный приток кальция; с) увеличенные свободные радикалы или активные окислительные формы (ROS); d) увеличенный уровень провоспалительных цитокинов, например, в результате активации одной или обеих из аномальной микроглии или астроцитов; е) увеличенный микроглиальный ответ на провоспалительные сигналы (например, фенотипа М1 микроглии на фенотип М2 микроглии); f) сниженная нейрональная сигнальная функция (например сигнальная функция гиппокампа); g) увеличенное воспаление (например, воспаление ткани мозга); h) сниженный ионный поток; i) сниженная митохондриальная функция; или j) сниженная синаптическая дисфункция, способ, включающий введение больному эффективного количества композиции (например, пищевой композиции), описанной в настоящем документе.

Раскрытие настоящего изобретение предоставляет способ обеспечения

питательной поддержки или дополнения питания для больного с нейрональным нарушением (например, ТБИ или инсультом), включающий введение больному эффективного количества композиции (например, пищевой композиции), описанной в настоящем документе.

Раскрытие настоящего изобретение предоставляет способ обеспечения питательной поддержки или дополнения питания, которое способствует контролю нейронального повреждения (например, ТБИ или инсульта), включающий введение больному эффективного количества композиции (например, пищевой композиции), описанной в настоящем документе.

В некоторых вариантах осуществления больной имеет риск получения или перенес ТБИ. В некоторых вариантах осуществления больной имеет риск получения или перенес легкое ТБИ. В некоторых вариантах осуществления больной имеет риск получения или перенес хроническую травматическую энцефалопатию. В некоторых вариантах осуществления больной имеет риск получения или перенес спортивную травму. В некоторых вариантах осуществления больной имеет риск получения или перенес mТБИ, вызванное одной или обеими из спортивной травмы или легкой тупой травмы.

В некоторых вариантах осуществления больной имеет риск получения или перенес инсульт. В некоторых вариантах осуществления больной имеет риск получения или перенес ишемический инсульт. В некоторых вариантах осуществления больной имеет риск получения или перенес острый ишемический инсульт. В некоторых вариантах осуществления больной имеет риск получения или перенес геморрагический инсульт. В некоторых вариантах осуществления больной имеет риск получения или перенес внутримозговое кровоизлияние или субарахноидальное кровоизлияние. В вариантах осуществления больной страдает от острого ишемического инсульта средней мозговой артерии (МСА). В вариантах осуществления больной перенес первичный инсульт (например, у больной отсутствует прежняя история инсульта). В вариантах осуществления больной ранее перенес инсульт (например, больной перенес одно, два, три, четыре или более предыдущих событий инсульта).

Композиции могут применяться в способах пищевого контроля больного (*например*, больного без нейронального повреждения (например, ТБИ или инсульта). В некоторых вариантах осуществления у больного отсутствует нейрональное повреждение (например, ТБИ или инсульт).

В некоторых вариантах осуществления больной имеет риск получения или перенес спортивную травму.

### **БИОМАРКЕРЫ**

Любой из способов, раскрытых в описании настоящего изобретения, может включать оценку или мониторинг эффективности введения композиции согласно изобретению, как описано в настоящем документе (например, Активного Вещества) больному с нейрональным нарушением (например, травматическим повреждением головного мозга (ТБИ) или инсультом). Способ включает в себя присвоение значения

эффективности для композиции, таким образом, что это значение является показателем эффективности терапии.

В вариантах осуществления значение эффективности для композиции при лечении больного с нейрональным нарушением (например, ТБИ или инсультом) включает измерение одного, двух, трех, четырех, пяти или более (например, всех) параметров из следующих: а) уровень глутатиона (GSH); б) уровень легких белков нейрофиламентов (NF-L); в) уровень фосфорилированных тау (p-тау); г) уровень общих тау; д) уровень С-концевой гидролазы 1 убиквитина (UCHL-1); или е) уровень глиального фибриллярного кислого белка (GFAP).

В некоторых вариантах осуществления любого из способов, раскрытых в описании настоящего изобретения, измерение одного или нескольких из а)-ф) проводят в образце, полученном от больного с нейрональным повреждением (например, ТБИ или инсультом). В некоторых вариантах осуществления образец выбраны из образца крови (например, образца плазмы) или образца ткани (например, образца ткани головного мозга).

В некоторых вариантах осуществления уровень одного, двух, трех, четырех, пяти или более (например, всех) из а)-ф) оценивают в образце крови (например, образце плазмы) от больного с нейрональным нарушением (например, ТБИ или инсультом). В некоторых вариантах осуществления больной перенес спортивную травму.

В некоторых вариантах осуществления больной оценивают до приема, во время или после приема композиции, описанной в настоящем документе.

В некоторых вариантах осуществления введение композиции, включающей аминокислотные группы (например, при режиме дозирования, описанном в настоящем документе), приводит в результате к одному, двум, трем, четырем, пяти или более (например, всем) следующим эффектам: а) увеличенный уровень GSH; б) пониженный уровень NF-L; в) пониженный уровень p-тау; г) пониженный уровень общий тау; д) пониженный уровень UCHL-1; или е) пониженный уровень GFAP.

#### Примеры

Примеры, приведенные ниже, представлены, чтобы способствовать пониманию изобретений, но не подразумеваются и не должны рассматриваться как ограничивающие его объем любым образом.

#### **ПРИМЕР 1. УРОВНИ ЦИТОКИНОВ В МИКРОГЛИАЛЬНЫХ КЛЕТКАХ, ОБРАБОТАННЫХ АМИНОКИСЛОТНЫМИ КОМПОЗИЦИЯМИ.**

Нейровоспаление и микроглиальная активация являются основными медиаторами исправления и восстановления после травматического повреждения головного мозга (ТБИ). Однако недавние клинические и лабораторные данные показали, что ТБИ может вызывать устойчивое нейровоспаление и микроглиальную активацию, в некоторых случаях длящихся многие годы, и может приводить к хронической нейродегенерации, деменции и энцефалопатии. Проспективные исследования биомаркеров ТБИ у взрослых людей с тяжелым ТБИ показали, что сывороточные уровни IL-1 $\beta$ , IL-6, CXCL8, IL-10 и фактора некроза опухоли (TNF $\alpha$ ) являются постоянно увеличенными.

Мышат обезглавливали, головной мозг удаляли из черепной коробки, корковый слой иссекали и собирали в не содержащий кальция и магния сбалансированный солевой раствор Хэнкса (CMF-HBSS) на льду. Корковый слой измельчали с помощью стерильного лезвия бритвы в растворе для измельченной ткани (CMF-HBSS) и обрабатывали 2 мл дигестирующего раствора (0,25% трипсина в CMF-HBSS) в стерильной пластиковой пробирке объемом 15 мл в течение 20 минут при 37°C в водяной бане. После удаления максимально возможного объема дигестирующего раствора (приблизительно 1 мл), обработку останавливали добавлением 3 мл стоп-раствора (0,01% DNaseI и 0,5% ингибитора трипсина в FCS). Корковые слои растирали 10-15 раз с помощью оплавленной пипетки Пастера и центрифугировали при 300 g в течение 5 минут. Сгусток ресуспендировали в 1 мл питательной среды (10% FCS, 1% Пенициллин-Стрептомицин, 2 mM L-глутамин в DMEM) на мышонка. Клетки высевали в колбы T75, предварительно покрытые поли-D-лизином, содержащие 14 мл питательной среды (один мышонок на колбу). Среду меняли каждые 3-4 дня и клетки культивировали при 37°C, 95% влажности и 5% CO<sub>2</sub> в течение приблизительно 14 дней перед сбором микроглии.

Через приблизительно 14 дней культивирования клетки собирали встряхиванием колб T75 при 200 об./мин. при 37°C в течение 2 ч. После визуального осмотра, подтверждающего отсоединение клеток микроглии, супернатанты, содержащие микроглию, переносили в пробирки объемом 50 мл (супернатант из 1 колбы в 1 пробирку) и центрифугировали при 300 g в течение 10 минут. Собранные в сгустки клетки микроглии ресуспендировали в 2 мл питательной среды. Клетки микроглии высевали в непокрытые планшеты 1×10<sup>5</sup> клеток/лунку (96-луночный планшет) и инкубировали в течение 2 ч при 37°C. Затем планшеты встряхивали при 100 об./мин. в течение 5 минут для отсоединения олигодендроцитов. Среду, содержащую олигодендроциты заменяли на свежую среду, и клетки микроглии инкубировали в течение 2 дней при 37°C перед обработкой LPS. За 24 ч до стимуляции LPS вводили одиночные аминокислоты и комбинации. Далее, за 1 ч перед стимуляцией LPS среду меняли на среду для обработки (DMEM, 5% FBS, 2 mM L-глутамин), содержащую аминокислоты или комбинации. Клетки поддерживали в среде для обработки в течение оставшегося периода культивирования. Через один час после помещения клеток в сменную среду для обработки, клетки стимулировали LPS (100 нг/мл) всего в течение 12 ч. Клетки обработанные средой, одним LPS служили в качестве контролей.

Через 12 ч стимуляции LPS, клеточные супернатанты собирали и измеряли IL-6 и TNF $\alpha$ .

Эксперимент проводили при шести технических повторах для всех групп.

#### **Измерения цитокинов**

Уровни TNF $\alpha$  и IL-6 измеряли в супернатантах первичных клеток микроглии, собранных через 12 ч после стимуляции LPS. Уровень цитокинов измеряли посредством иммуносорбентного анализа (U-PLEX Custom Mouse Cytokine, Mesoscale Discovery) согласно инструкциям изготовителя и оценивали в сравнении с калибровочными

кривыми, предоставленными в наборе. Результаты приведены в виде пг на мл.

**Результаты:**

В Таблице 6 показаны уровни белка IL-6 в мышечных клетках микроглии, активированных LPS и обработанных комбинациями аминокислот в сравнении со средой, обработанной LPS стимулом. IL-6 снижается под действием L (L-лейцина), I (L-изолейцина), V (L-валина), N-ацетилцистеина (NAC), ацетил-L-карнитина (ALCAR)), и креатина (CR); LIV/NAC/ALCAR; LIV/NAC; и NAC. LIV/NAC усиливает эффект LIV и NAC на IL-6. LIV/NAC/ALCAR/CR и LIV/NAC/ALCAR усиливает эффект одиночных компонентов на IL-6.

**Таблица 6. Уровни белка IL-6 в мышечных клетках микроглии, активированных LPS и обработанных комбинациями аминокислот.**

| Аминокисл. Добавка | Конц. (X)                                  | Измерение IL-6 |              |                |                 |                 |                 |                |                   |
|--------------------|--|----------------|--------------|----------------|-----------------|-----------------|-----------------|----------------|-------------------|
|                    |  | Средн          | Стд. Отклон. | Число повторов | Р-знач. для LPS | Р-знач. для LIV | Р-знач. для NAC | Р-знач. для CR | Р-знач. для ALCAR |
| LIV/NAC/ALCAR/CR   | 2,5 мМ/<br>л<br>мМ/<br>л<br>мМ/<br>л<br>мМ | 3719<br>8      | 10852        | 6              | 0,001<br>3      | 0,044<br>9      | 0,107<br>5      | 0,003<br>8     | 0,005<br>0        |
| LIV/NAC/ALCAR      | 2,5 мМ/<br>л<br>мМ/<br>л<br>мМ             | 3905<br>2      | 8236         | 6              | 0,000<br>9      | 0,049<br>8      | 0,122<br>9      |                | 0,004<br>1        |
| LIV/NAC            | 2,5 мМ/<br>л<br>мМ                         | 3510<br>0      | 6097         | 6              | 0,000<br>2      | 0,011<br>3      | 0,014<br>9      |                |                   |
| LIV                | 2,5  | 5267           | 12486        | 6              | 0,089           |                 |                 |                |                   |

|       |    |      |       |   |       |  |  |  |  |
|-------|----|------|-------|---|-------|--|--|--|--|
|       | мМ | 1    |       |   | 4     |  |  |  |  |
| NAC   | 1  | 4674 |       | 6 | 0,006 |  |  |  |  |
|       | мМ | 9    | 7574  |   | 9     |  |  |  |  |
| CR    | 1  | 5649 |       | 6 | 0,117 |  |  |  |  |
|       | мМ | 2    | 6435  |   | 0     |  |  |  |  |
| ALCAR | 1  | 5960 |       | 6 | 0,368 |  |  |  |  |
|       | мМ | 0    | 10803 |   | 8     |  |  |  |  |

В Таблице 7 показаны уровни белка TNF $\alpha$  в мышинных клетках микроглии, активированных LPS и обработанных комбинациями аминокислот в сравнении со средой, обработанной LPS стимулом. Уровень TNF $\alpha$  снижается под действием LIV/NAC/ALCAR/CR, LIV/NAC/ALCAR, LIV/NAC и NAC. LIV/NAC усиливает эффект LIV и NAC на TNF $\alpha$ . LIV/NAC/ALCAR/CR и LIV/NAC/ALCAR усиливает эффект отдельных компонентов на TNF $\alpha$ .

**Таблица 7. Уровни белка TNF $\alpha$  в мышинных клетках микроглии, активированных LPS и обработанных комбинациями аминокислот.**

| Аминокисл. Добавка       | Конц. (X)       | Измерения TNF $\alpha$ |              |                 |                 |                 |                 |                |                   |
|--------------------------|-----------------|------------------------|--------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|----------------|-------------------|
|                          |                 | Средн.                 | Ст. Откло н. | Число повтор ов | Р-знач. для LPS | Р-знач. для LIV | Р-знач. для NAC | Р-знач. для CR | Р-знач. для ALCAR |
| LIV/NAC/<br>ALCAR/<br>CR | 2,5<br>мМ/<br>л |                        |              | 6               |                 |                 |                 |                |                   |
|                          | мМ/<br>л        |                        |              |                 |                 | 0,009<br>7      | 0,001<br>0      | <0,000<br>1    | <0,000<br>1       |
|                          | мМ/<br>л        |                        |              |                 | <0,000          |                 |                 |                |                   |
|                          | мМ              | 8997                   | 1791         |                 | 1               |                 |                 |                |                   |
| LIV/NAC/<br>ALCAR        | 2,5<br>мМ/<br>л |                        |              | 6               |                 |                 |                 |                |                   |
|                          | мМ/<br>л        |                        |              |                 |                 | 0,020<br>9      | 0,001<br>6      |                | <0,000<br>1       |
|                          | мМ              | 9992                   | 1031         |                 | <0,000<br>1     |                 |                 |                |                   |

|         |                       |       |      |   |             |            |            |  |  |
|---------|-----------------------|-------|------|---|-------------|------------|------------|--|--|
| LIV/NAC | 2,5<br>мм/<br>л<br>мм | 10752 | 1175 | 6 | <0,000<br>1 | 0,060<br>7 | 0,005<br>5 |  |  |
| LIV     | 2,5<br>мм             | 13513 | 2977 | 6 | 0,0089      |            |            |  |  |
| NAC     | 1<br>мм               | 14814 | 2564 | 6 | 0,0283      |            |            |  |  |
| CR      | 1<br>мм               | 17884 | 1901 | 6 | 0,9903      |            |            |  |  |
| LCAR    | 1<br>мм               | 21897 | 3334 | 6 | 0,0226      |            |            |  |  |

**ПРИМЕР 2. ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ДЕЙСТВИЯ АМИНОКИСЛОТНЫХ КОМПОЗИЦИЙ НА КРЫСИНОЙ МОДЕЛИ ТВИ.**

Использовали взрослых самцов крыс линии Спраг Доули (250-350 г) от Charles River. Животных помещали по 2 на клетку в поликарбонатные клетки для крыс, оборудованные микроизоляторами и акклиматизировали до 7 дней. Всех крыс обследовали, приручали и взвешивали до начала исследования, чтобы удостовериться в их адекватном здоровье и пригодности. Во время прохождения исследования поддерживали циклы свет/темнота 2/12. Поддерживали комнатную температуру между 20 и 23°C при относительной влажности, поддерживаемой около 50%. Корм и воду обеспечивали *ad libitum* в течение исследования. Животных статистически распределяли в группы обработки.

Среди нескольких животных моделей ТВИ модель Управляемого Кортикального Удара (CCI) применяется наиболее часто, и только она одна является доступной для приобретения. В сравнении с другими моделями модель CCI может управляться с контролем всех механических факторов, таких как время, скорость и глубина удара, кроме того, она является в высокой степени воспроизводимой и характеризуется низким показателем смертности. Модель CCI обеспечивает все патологические признаки, которые наблюдают при человеческом ТВИ, такие как сотрясение, контузия, травматическое аксональное повреждение, кровотечение и нейровоспаление (Xiong Y. et al., 2013 Nature Reviews Neuroscience). Управляемый кортикальный удар (CCI) в область парасагиттальной коры производится электронным устройством устройство для кортикального ушиба (Custom Design & Fabrication, Inc [CDF], Richmond, VA). Это устройство надежно создает контузионное повреждение подверженной воздействию области мозга с помощью импаундера с бронс-наконечником (Scheff et al., 1997). Крыс анестезировали изофлураном (5%) и O<sub>2</sub> (300 см<sup>3</sup>/мин), и вставляли в стереотаксическую рамку. В асептических условиях проводили сагиттальный надрез скальпа и оттягивали

полоску для экспонирования черепной коробки. Затем применяли дрель для трепанации с диаметром 6-мм для открытия черепа, отцентрированного приблизительно на 4 мм латерально к сагиттальному шву, посередине между брегмой и лямбдой. Повреждения мозга с помощью ССИ производили с использованием закругленного brass-импактора с диаметром 5 мм, присоединенного к управляемому компьютером поршню, вращаемому электронным образом при следующих параметрах: скорость=2,5 м/с; глубина=3 мм; продолжительность=100 мс). После ССИ любую кортикальную кровотокающую поверхность контролировали, и полоску со скальпом зашивали. Животным давали возможность восстановиться в теплой камере для восстановления и обеспечивали соответствующий послеоперационный уход.

В день операции, День 0, животные получали дозу немедленно после ТВИ в интервале 30 мин после операции. Обработку последовательно обеспечивали перорально дважды в день в течение 14 последующих дней. Объем дозы составлял 10 мл/кг.

Пятнадцать групп использовали в каждой из следующих групп:

1. Имитация средой
2. ТВИ среда
3. ТВИ Аминокислотная композиция 1 (L-лейцин, L-изолейцин, L-валин, N-ацетилцистеин (NAC) и ацетил-L-карнитин (ALCAR)) Низкая
4. ТВИ Аминокислотная композиция 1 Высокая
5. ТВИ Аминокислотная композиция 2 (L-лейцин, L-изолейцин, L-валин, NAC, ALCAR и Креатин (CR)) Низкая
6. ТВИ Аминокислотная композиция 2 Высокая

В тесте на удержание равновесия исследовали активность вестибуломоторного рефлекса животных после повреждения. Животных тренировали до операции на поддержание их равновесия на перекладине в течение 60 сек. Крыс тестировали в течение первой недели после повреждения в дни 3, 5, и 7. Каждое животное аккуратно помещали на подвешенную узкую полоску шириной 1,5 см с шероховатой поверхностью. Измеряли продолжительность времени, в течение которого крыса оставалась на полоске при максимальном времени прекращения, равно 60 сек. Каждое животное получало три попытки в день тестирования и попытки усредняли, чтобы получить время поддержания равновесия. Смягчающие подложки помещали под полоской для предотвращения повреждения при событии падения животного.

Эффекты обработки ТВИ аминокислотными композициями на поддержание равновесия после повреждения показаны на ФИГ. 1. До повреждения все животные были способны поддерживать их равновесие на полоске в течение по меньшей мере 60 секунд. На День 3 и День 5, животные в группе имитации были способны поддерживать свое равновесие существенно дольше, чем контроли, обработанные средой. На День 7 после повреждения все животные, обработанные Аминокислотной композицией 1 (низкой и высокой), и Аминокислотной композицией 2 (низкой и высокой) проявляли значительно улучшенные значения времени удержания равновесия в сравнении с контролями,

обработанными средой.

В платформе NeuroCube® используют компьютерное наблюдение для обнаружения изменений в геометрии походки и динамики походки у крысиных моделей неврологических расстройств, боли и нейропатий. Эта платформа является полностью автоматизированной и фиксирует как геометрию, так и динамику походки (стойку, качание, продвижение и т.д.).

Крыс помещали в платформу NeuroCube® в течение 5-минутного теста. Наиболее доминантные собранные признаки, которые определяют фенотип заболевания (дескрипторы симптомов) идентифицировали и ранжировали. Комплексные биоинформационные алгоритмы применяли для расчета дискриминационной вероятности между крысами из группы имитации и ССИ-крысами, чтобы обнаружить способность тестируемого соединения реверсировать фенотип заболевания.

ФИГ. 3 и 4 обеспечивают графическое представление признаков и показывают степень, до которой тестируемое соединение нормализует каждый из признаков, включая суммарный процент восстановления, основанный на эффекте соединения на взвешенные признаки (взвешенные согласно их вкладу в определяющую модель). Крыс тестировали на День 10 после повреждения.

Результаты тестирования с использованием NeuroCube® показаны на ФИГ. 3 и 4. Тестирование NeuroCube на День 10 показало 75% дискриминации между хирургическими контролями группы имитации и группы ТВИ+Среда (ФИГ. 2). Некоторая очевидность восстановления по всем признакам была установлена при обработке аминокислотными композициями (ФИГ. 3). Самый высокий процент восстановления по всем признакам наблюдали при использовании Аминокислотной композиции 2 с низкой дозой (50%,  $p=0,144$ ) и Аминокислотной композиции 1 с высокой дозой (37%  $p=0,242$ ). NeuroCube® установила, что обработка Аминокислотной композицией 2 с низкой дозой производила почти 50% восстановление по всем признакам. Появление новых признаков - побочных эффектов не в направлении восстановления к контролям в группе имитации - было ограничено 7-10% для всех групп обработки Аминокислотными композициями.

### **ПРИМЕР 3. ЛЕЧЕНИЕ БОЛЬНЫХ С ТВИ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ АМИНОКИСЛОТНОЙ КОМПОЗИЦИИ.**

Исследование, описанное в настоящем документе, предоставляет введение композиции, включающей аминокислоты пациентам с ТВИ. Взрослые больные в возрасте 18-35 лет (включительно) с легким травматическим повреждением головного мозга, вызванным какой-либо спортивной травмой или тупой травмой головы принимают аминокислотную композицию. Композиция содержит L-лейцин, L-изолейцин, L-валин, N-ацетилцистеин (NAC) и ацетил-L-карнитин (ALCAR) (Таблица 8). Больные принимают около 17,1 г аминокислотной композиции дважды в день, с общим количеством, равным 34,2 г ежедневно.

**Таблица 8. Иллюстративные компоненты и количество аминокислотной композиции для лечения больных с ТВИ.**

| <b>Компоненты:</b>                       | <b>Масса сухого вещества (г)/Стик-пакет:</b> | <b>Масса сухого вещества(%)/Стик-пакет:</b> |
|--|--|---|
| L-Лейцин                                 | 1,6667                                       | 24,17                                       |
| L-Изолейцин                              | 1,6667                                       | 24,17                                       |
| L-Валин                                  | 1,6667                                       | 24,17                                       |
| N-Ацетил-Цистеин                         | 0,5000                                       | 7,25  |
| Ацетил-L-Карнитин HCL                    | 0,2359                                       | 3,42  |
| Экспципенты                              | 1,1957                                       | 16,82                                       |
| <b>Активные Вещества (исключая HCL):</b> | 5,7000                                       | 83,18                                       |
| <b>Всего:</b>                            | 6,8957                                       | 100,00                                      |

Данное исследование прежде всего предназначено для оценки безопасности, переносимости и фармакокинетики композиции, вводимой в течение 8 дней взрослым больным с легким травматическим повреждением головного мозга (mTBI). Безопасность и переносимость аминокислотной композиции определяют по возникновению неблагоприятных событий, результатам физических и неврологических обследований (включающих ЭЭГ, нейрокогнитивные тесты и SCAT5), клинических лабораторных тестов, измерений признаков жизнеспособности и электрокардиограммы (ЭКГ) (ФИГ. 4). Плазменные уровни аминокислот и концентрации метаболитов аминокислот используют для определения фармакокинетических свойств композиции. Также оценивают изменения сывороточных биомаркеров ( $\tau$ au, NF-L, UCH-L1 и GFAP), ассоциированные с невральным воспалением.

В данном 15-дневном исследовании используют односторонне слепой, плацебо-контролируемый 2:1 (т.е. n=20 аминокислотная композиция; n=10 плацебо) рандомизационный дизайн для оценки эффективности действия, безопасности и переносимости аминокислотной композиции или плацебо (экспципент и цвет совпадают с аминокислотной композицией), вводимой перорально 2 раза в день (BID) взрослым больным с mTBI. Для каждой дозы три (3) стик-пакета аминокислотной композиции растворяют в приблизительно 12 унциях воды и дозу принимают через один час после завтрака и один час после обеда. Для включения в исследование больные имеют документированный диагноз mTBI (например, сотрясение) вследствие спортивной и/или тупой травмы головы, что определяет обученный медработник (например ER/в отделении неотложной помощи/врач команды/физиотерапевт), используя местный протокол сотрясения. Диагноз mTBI подтверждается клиническим исследователем в интервале 24 часов или менее от события повреждение. В День 1 исследования больные могут принимать до 3 введений исследуемого продукта перорально безотносительно приема пищи (например, первое введение в интервале 30 минут после рандомизации и идеально в

интервале 24 часа от события повреждения; второе введение в интервале 1-3 часа от первого введения, но до выписки из ER/отделения неотложной помощи/места исследования; и третье введение является самостоятельным введением через один час после обеда или перед сном). В Дни 2-7 исследуемый продукт продолжают принимать самостоятельно перорально 2 раза в День (BID): через один час после завтрака и один час после обеда. Больные возвращаются в исследовательский центр в День 8 после голодания в течение ночи в течение по меньшей мере восьми (8) часов для фармакокинетических оценок.

В то время как настоящее изобретение было конкретно продемонстрировано и описано со ссылкой на предпочтительный вариант осуществления и различные альтернативные варианты осуществления, квалифицированные специалисты в данной области должны понимать, что различные изменения в форме и деталях могут быть осуществлены без отступления от сущности и объема притязаний настоящего изобретения.

Все ссылки, выданные патенты и патентные заявки, цитируемые в объеме описания настоящего изобретения, таким образом, полностью включены в него посредством ссылки для всех целей.

**ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ**

1. Композиция, содержащая:

а) аминокислотную группу с разветвленной цепью (BCAA), выбранную из аминокислотной группы лейцина, аминокислотной группы изолейцина, аминокислотной группы валина или комбинации из двух или трех групп BCAA;

б) группу N-ацетилцистеина (NAC); и

с) ацетил-L-карнитин (ALCAR) или его соль, или дипептид или его соль, или трипептид или его соль, содержащий ALCAR;

в которой по меньшей мере одна аминокислотная группа из (а)-(с) не представлена в виде пептида длиной более 20 аминокислотных остатков.

2. Композиция по п.1, дополнительно содержащая

д) группу креатина, в которой необязательно группа креатина не представлена в виде пептида длиной более 20 аминокислотных остатков.

3. Композиция, содержащая:

а) лейцин, изолейцин и валин;

б) N-ацетилцистеин (NAC); и

с) ацетил-L-карнитин.

4. Композиция по п.1 или 2, в которой две, три, четыре или пять аминокислотных групп из (а)-(с) не представлены как пептид длиной более 20 аминокислотных остатков.

5. Композиция по любому из пп.1-4, в которой общий масс.% (а)-(с) превышает общий масс.% других белковых компонентов или небелковых компонентов в композиции (в виде сухого вещества).

6. Композиция по любому из пп.1, 2, 4 или 5, в которой одна, две, три, четыре или пять аминокислотных групп в (а)-(с) присутствуют в композиции в форме свободной аминокислоты или в форме соли аминокислоты, или в обоих этих формах.

7. Композиция по любому из пп.1-6, где композиция не содержит пептид длиной более 20 аминокислотных остатков (например, белок сыворотки молока), или, если присутствует пептид длиной более 20 аминокислотных остатков, пептид присутствует в количестве менее чем 10 масс.% или менее от общей массы белковых компонентов или всех компонентов композиции (в виде сухого вещества).

8. Композиция по любому из пп.1-7, где композиция содержит комбинацию из 19 аминокислотных групп или менее.

9. Композиция по любому из пп.1, 2 или 4-8, в которой масс.% группы BCAA или комбинации из двух или трех групп BCAA, группы NAC и ALCAR или его соли, или дипептида или его соли, или трипептида или его соли, содержащих ALCAR в комбинации, составляет по меньшей мере 20 масс.% от общей массы белковых компонентов или всех компонентов в композиции (в виде сухого вещества).

10. Композиция по любому из пп.1, 2 или 4-9, в которой масс.% группы NAC составляет по меньшей мере 3 масс.% от общей массы белковых компонентов или всех компонентов в композиции (в виде сухого вещества).

11. Композиция по любому из пп.1, 2 или 4-10, в которой масс.% ALCAR или его соли, или дипептида или его соли, или трипептида или его соли, содержащих ALCAR, составляет по меньшей мере 1 масс.% от общей массы белковых компонентов или всех компонентов в композиции (в виде сухого вещества).

12. Композиция по любому из пп.1, 2 или 4-11, где композиция содержит все три группы BCAA, группу NAC и ALCAR, и массовое отношение аминокислотная группа лейцина: аминокислотная группа изолейцина: аминокислотная группа валина: группа NAC:ALCAR составляет  $10\pm 15\%:10\pm 15\%:10\pm 15\%:3\pm 15\%:1,2\pm 15\%$ , где отношение определено на основании эквивалентного количества каждой аминокислоты в виде свободной кислоты.

13. Композиция по любому из пп.2 или 4-12, где композиция содержит все три группы BCAA, группу NAC, ALCAR и группу креатина, и массовое отношение аминокислотная группа лейцина: аминокислотная группа изолейцина: аминокислотная группа валина: группа NAC: ALCAR: группа креатина составляет  $10\pm 15\%:10\pm 15\%:10\pm 15\%:3\pm 15\%:1,2\pm 15\%:20\pm 15\%$ , где отношения определяют на основании эквивалентного количества каждой аминокислоты в виде свободной кислоты.

14. Композиция по любому из пп.1-13, где композиция обладает способностью вызывать один, два, три, четыре, пять, шесть, семь, восемь, девять эффектов или все эффекты из:

- a) увеличения анаплероза цикла TCA или выработки АТФ;
- b) защиты митохондрий от притока кальция;
- c) уменьшения свободных радикалов или активных окислительных форм (ROS);
- d) снижения уровня провоспалительных цитокинов, например, от активации одного или обоих из аномальной микроглии или астроцитов;
- e) уменьшения микроглиального ответа на провоспалительные сигналы (например, фенотипа M1 микроглии на фенотип M2 микроглии);
- f) увеличения нейрональной сигнальной функции (например сигнальной функции гиппокампа);
- g) уменьшения воспаления (например, воспаления ткани мозга);
- h) увеличения ионного потока;
- i) увеличения митохондриальной функции; или
- j) уменьшения синаптической дисфункции.

15. Композиция по любому из пп.1, 2 или 4-14, в которой одну, две, три, четыре или пять аминокислотных групп в (a)-(c) выбраны из Таблицы 1.

16. Композиция по любому из пп.1, 2 или 4-15, где в композиции:

- a) аминокислотная группа лейцина выбрана из:
  - i) L-лейцина или его соли,
  - ii) дипептида или его соли, или трипептида или его соли, содержащих L-лейцин, или
  - iii)  $\beta$ -гидрокси- $\beta$ -метилбутирата (HMB) или его соли;

b) группа NAC представляет собой NAC или его соль, или дипептид или его соль, или трипептид или его соль, содержащие NAC; и

c) группа ALCAR представляет собой ALCAR или его соль, или дипептид или его соль, или трипептид или его соль, содержащие ALCAR.

17. Композиция по п. 16, где в композиции:

d) аминокислотная группа изолейцина, если она присутствует, представляет собой L-изолейцин или его соль, или дипептид или его соль, или трипептид или его соль, содержащие L-изолейцин; и

e) аминокислотная группа валина, если она присутствует, представляет собой L-валин или его соль, или дипептид или его соль, или трипептид или его соль, содержащие L-валин.

18. Композиция по п. 16 или 17, где композиция дополнительно содержит креатин или его соль, или дипептид или его соль, или трипептид или его соль, содержащие креатин.

19. Композиция по любому из пп.1 или 4-18, где композиция содержит: L-лейцин или его соль, L-изолейцин или его соль, L-валин или его соль, NAC или его соль и ALCAR или его соль.

20. Композиция по п. 19, где композиция дополнительно содержит креатин или его соль.

21. Композиция по любому из пп.1-20, где композицию составляют вместе с фармацевтически приемлемым носителем.

22. Композиция по любому из пп.1-20, где композицию составляют в виде композиции для питания.

23. Способ улучшения одной или обеих функций из нейрональной функции или когнитивной функции, включающий введение больному с травматическим повреждением головного мозга (ТБИ) или инсультом эффективного количества композиции, содержащей:

a) группу аминокислоты с разветвленной цепью (BCAA), выбранную из аминокислотной группы лейцина, аминокислотной группы изолейцина, аминокислотной группы валина или комбинации из двух или трех групп BCAA;

b) группу N-ацетилцистеина (NAC); и

c) группу ацетил-L-карнитина (ALCAR);

в которой по меньшей мере одна аминокислотная группа из (a)-(c) не представлена в виде пептида длиной более 20 аминокислотных остатков,

посредством чего у больного улучшают одну или обе функции из нейрональной функции или когнитивной функции.

24. Способ снижения выраженности симптома травматического повреждения головного мозга (ТБИ), выбранного из группы, состоящей из дефицитов, головокружения, потери слуха, головной боли (например, частой головной боли), потери сознания, потери памяти, дезориентации, нарушения сна, тошноты, нарушения равновесия, утомляемости, сонливости, нечеткого зрения, звона в ушах, светочувствительности, чувствительности к

звуку, сниженной способности к концентрации внимания, эмоциональной лабильности и повышенного беспокойства, включающий введение больному эффективного количества композиции, содержащей:

а) группу аминокислоты с разветвленной цепью (BCAA), выбранную из аминокислотной группы лейцина, аминокислотной группы изолейцина, аминокислотной группы валина или комбинации из двух или трех групп BCAA;

б) группу N-ацетилцистеина (NAC); и

с) группу ацетил-L-карнитина (ALCAR);

в которой по меньшей мере одна аминокислотная группа из (а)-(с) не представлена в виде пептида длиной более 20 аминокислотных остатков,

посредством чего снижают выраженность симптомов.

25. Способ снижения выраженности симптома инсульта, выбранного из группы, состоящей из нарушения чувствительности, нарушения равновесия, потери памяти, слабости лицевой мускулатуры, опущения века, паралича (например, гемиплегии), сниженной сенсорной чувствительности, сниженных рефлексов, слабости языка, непроизвольного движения глаз, выпадения поля зрения, афазии, возросшей дезориентации, вертиго, сниженной речевой способности (например, апраксии), сниженной способности к ходьбе и сниженной моторной координации, включающий введение больному эффективного количества композиции, содержащей:

а) группу аминокислоты с разветвленной цепью (BCAA), выбранную из аминокислотной группы лейцина, аминокислотной группы изолейцина, аминокислотной группы валина или комбинации из двух или трех групп BCAA;

б) группу N-ацетилцистеина (NAC); и

с) группу ацетил-L-карнитина (ALCAR);

в которой по меньшей мере одна аминокислотная группа из (а)-(с) не представлена в виде пептида длиной более 20 аминокислотных остатков,

посредством чего снижают выраженность симптомов.

26. Способ лечения или профилактики нейронального повреждения, включающий введение больному эффективного количества композиции, содержащей:

а) группу аминокислоты с разветвленной цепью (BCAA), выбранную из аминокислотной группы лейцина, аминокислотной группы изолейцина, аминокислотной группы валина или комбинации из двух или трех групп BCAA;

б) группу N-ацетилцистеина (NAC); и

с) группу ацетил-L-карнитина (ALCAR);

в которой по меньшей мере одна аминокислотная группа из (а)-(с) не представлена в виде пептида длиной более 20 аминокислотных остатков,

посредством чего проводят лечение или предупреждение нейронального повреждения.

27. Способ по любому из пп.23, 24 или 26, где у больного диагностирован ТБИ.

28. Способ по п. 27, где ТБИ представляет собой легкое ТБИ.

29. Способ по любому из пп.23, 24 или 26-28, где больной перенес спортивную травму головы.

30. Способ по любому из пп.23, 25 или 26, где больной имеет риск инсульта или страдает от инсульта.

31. Способ по п. 30, где инсульт представляет собой ишемический инсульт или транзиторную ишемическую атаку.

32. Способ по п. 31, где ишемический инсульт представляет собой острый ишемический инсульт.

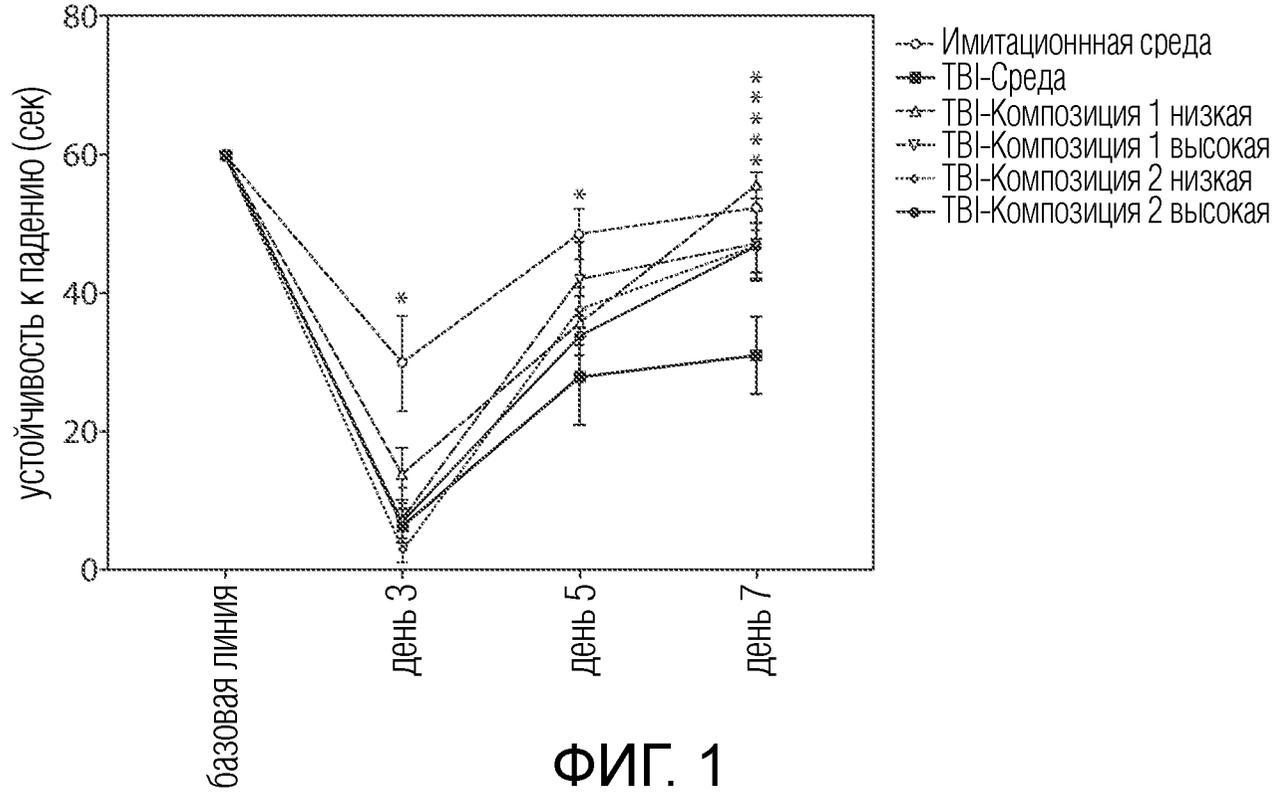
33. Способ по любому из пп.23-32, где композиция дополнительно содержит группу креатина.

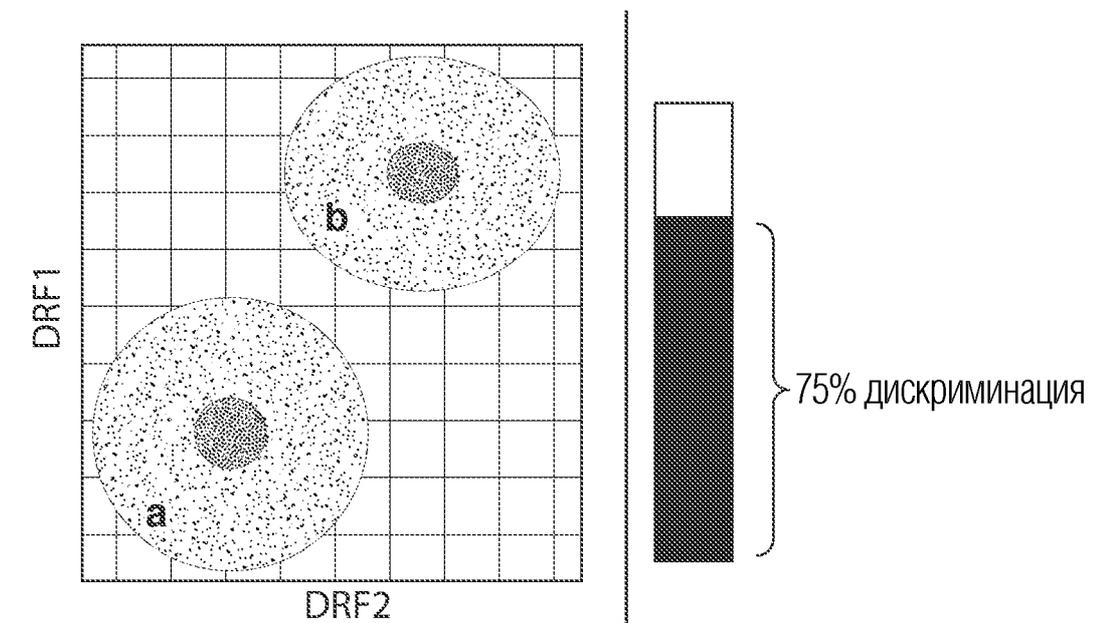
34. Способ по любому из пп.23-33, где группа ALCAR представляет собой ALCAR или его соль, или дипептид или его соль, или трипептид или его соль, содержащие ALCAR.

35. Способ по любому из пп.23-34, где композиция содержит лейцин, изолейцин, валин, NAC и ацетил-L-карнитин.

36. Способ по любому из пп.23-35, где композиция содержит лейцин, изолейцин, валин, NAC, ацетил-L-карнитин и креатин.

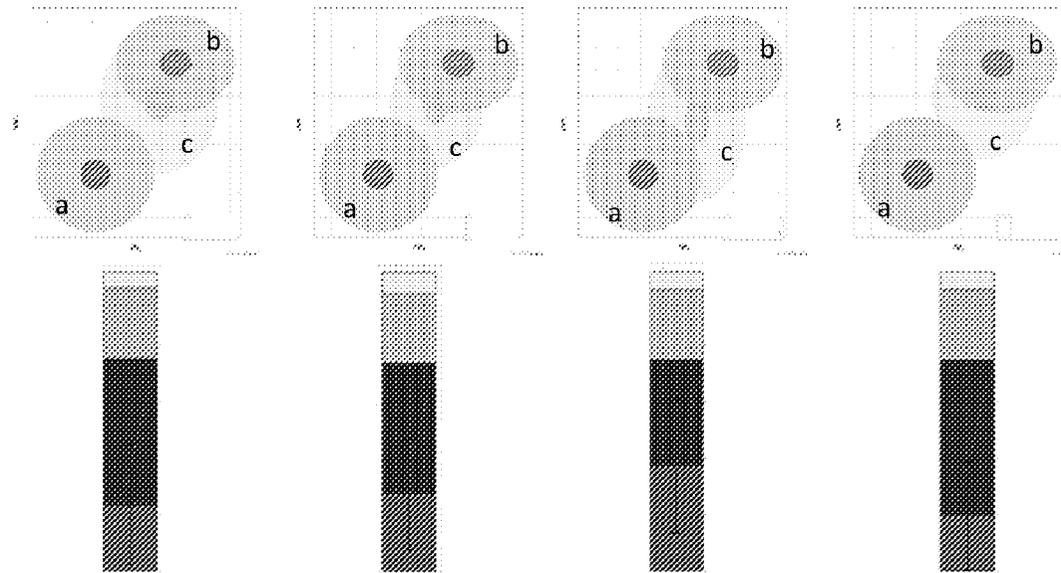
По доверенности





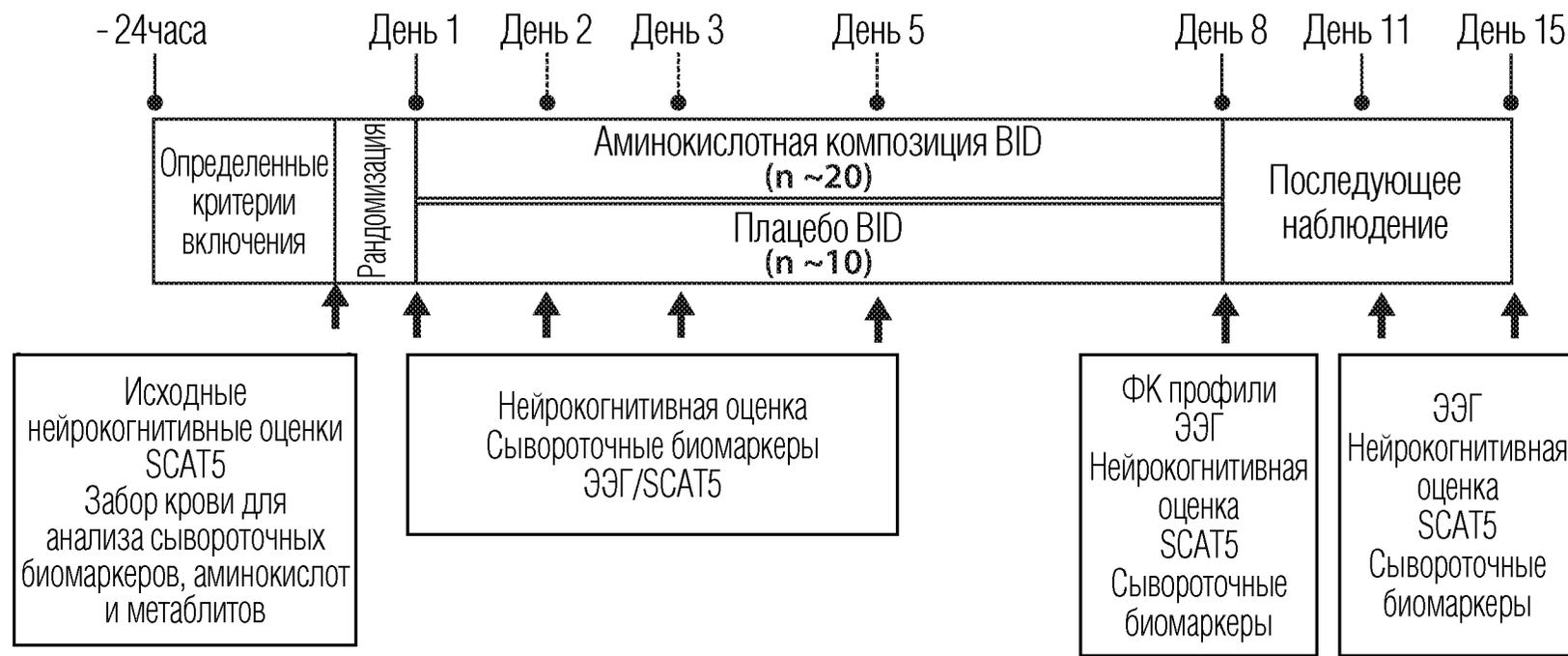
ФИГ. 2

а Имитация+Среда  
 б Среда  
 с Аминокислота  
 Композиция



| Обработка                                     | Композиция 1 низкая     | Композиция 1 высокая     | Композиция 2 низкая     | Композиция 2 высокая    |
|---|-------------------------|--------------------------|-------------------------|-------------------------|
| Дискриминация<br>Имитация+Среда vs. ТВИ-Среда | 75% $p < 0.001$         |                          |                         |                         |
| Восстановление<br>Уникальные признаки         | 31.2% $p=0.360$<br>7.4% | 37.4% $P=0.242$<br>10.1% | 49.9% $P=0.144$<br>8.2% | 26.2% $P=0.451$<br>8.3% |

ФИГ. 3



ФИГ. 4