



(51) МПК
A61K 31/198 (2006.01)
A61K 31/19 (2006.01)
A61K 31/715 (2006.01)
A61P 25/18 (2006.01)

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(21)(22) Заявка: 2009126763/15, 14.12.2007

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
14.12.2007

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:
14.12.2006 GB 0624879.3

(43) Дата публикации заявки: 20.01.2011 Бюл. № 2

(45) Опубликовано: 10.02.2012 Бюл. № 4

(56) Список документов, цитированных в отчете о поиске: US 6294520 B1, 25.09.2001. US 2004005304 A1, 08.01.2004. WO 0243507 A2, 06.06.2002. RU 2286347 C2, 27.10.2006.

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на национальной фазе: 14.07.2009

(86) Заявка РСТ:
GB 2007/004815 (14.12.2007)

(87) Публикация заявки РСТ:
WO 2008/071991 (19.06.2008)

Адрес для переписки:

129090, Москва, ул. Б.Спасская, 25, стр.3,
 ООО "Юридическая фирма Городисский и
 Партнеры", пат.пov. Е.Е.Назиной

(72) Автор(ы):

**ЛИНЧ Эндрю Шон (GB),
 ХАМБЛТОН Керри Луиза (GB),
 СМИТ Стефан Лэйлэнд (GB)**

(73) Патентообладатель(и):

ЭсЭйчЭс ИНТЕРНЭШНЛ ЛТД (GB)

R U 2 4 4 1 6 5 2 C 2

(54) ЛЕЧЕНИЕ ОБЩИХ РАССТРОЙСТВ РАЗВИТИЯ

(57) Реферат:

Изобретение относится к медицине и представляет собой применение перорально вводимого питательного состава, содержащего (а) свободные аминокислоты в качестве единственного источника белка, (б) жир и (с) углеводы, где композиция аминокислот содержит по меньшей мере L-аланин, L-аргинин, L-аспарагиновую кислоту, L-цистин, глицин, L-гистидин, L-изолейцин, L-лизин, L-метионин, L-фенилаланин, L-пролин, L-серин, L-треонин, L-триптофан, L-тироzin, L-валин, L-карнитин и таурин; жир содержит полиненасыщенные жирные кислоты с

длинной цепью; и углеводы содержат пищевые волокна; для изготовления лекарственного средства для введения в качестве единственного суточного источника белка или в качестве питательной добавки для исключающих диет, где указанные аминокислоты в питательном составе являются единственным суточным источником белка или частично дополняют дефициты, вызванные исключением конкретных белков из диеты, для лечения общих расстройств развития. Изобретение обеспечивает усовершенствованное лечение общих расстройств развития. 4 н. и 18 з.п. ф-лы, 1 табл.



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(12) ABSTRACT OF INVENTION

(21)(22) Application: 2009126763/15, 14.12.2007

(24) Effective date for property rights:

14.12.2007

Priority:

(30) Priority:

14.12.2006 GB 0624879.3

(43) Application published: 20.01.2011 Bull. 2

(45) Date of publication: 10.02.2012 Bull. 4

(85) Commencement of national phase: 14.07.2009

(86) PCT application:

GB 2007/004815 (14.12.2007)

(87) PCT publication:

WO 2008/071991 (19.06.2008)

Mail address:

129090, Moskva, ul. B.Spasskaja, 25, str.3, OOO
"Juridicheskaja firma Gorodisskij i Partnery",
pat.pov. E.E.Nazinoj

(72) Inventor(s):

LINCh Ehndrju Shon (GB),
KhAMBLTON Kerri Luiza (GB),
SMIT Stefen Lehjlehnd (GB)

(73) Proprietor(s):

EhsEhjchEhs INTERNEhShNL LTD (GB)

R U 2 4 4 1 6 5 2 C 2

R U 2 4 4 1 6 5 2 C 2

(54) TREATMENT OF GENERAL DEVELOPMENT DISORDERS

(57) Abstract:

FIELD: medicine.

SUBSTANCE: invention is referred to the area of medicine and constitutes the use of oral nutritional compound, containing (a) amino acids as sole protein source, (b) fat and (c) carbohydrates where the composition of amino acids contains at least L-alanine, L-arginine, L-aspartic acid, Lcystine, glycine, L-histidine, L-isoleucine, L-lysine, L-mentionine, L-phenylalanine, L-prolyne, L-serine, L-treonine, L-tryptophane, L-tyrosine, L-valine, L-carnitine and taurine; fat contains long-

chain polyunsaturated fatty acid; and carbohydrates contain dietary fibers; for production of medical products for intake as sole daily protein source or as nutritional supplement for exclusory diets where said amino acids in nutritional compound are the single daily source of protein or partially compensate the deficiencies caused by the exclusion of particular proteins from the diet.

EFFECT: improved treatment of general development disorders.

22 cl, 1 tbl, 1 ex

Настоящее изобретение относится к диетотерапии общих расстройств развития, например аутизма.

Предпосылки изобретения

Аутизм представляет собой комплексное заболевание развития, характеризующееся 5 нарушениями социального функционирования, коммуникации и гибкости мыслей и поведения (Wing 96). Нарушения становятся очевидными в раннем детстве (в возрасте ~2 года) и продолжаются во взрослом возрасте, оказывая тяжелый эффект на обучение и социальную интеграцию индивидуума.

10 Оценки распространенности заметно увеличились в последние годы, вероятно, из-за улучшенных способов диагностики и увеличенной общественной и клинической осведомленности о состоянии (Wing 02): в настоящее время наилучшие оценки лежат в диапазоне от 1:1000 до 1:200 (Fombonne 99).

15 Аутизм является членом обширного семейства общих расстройств развития (PDD), которое включает также расстройства Аспергера и Ретта. Для диагноза всех PDD необходима триада социальных нарушений, нарушений коммуникации и нарушений поведения, идентифицированная Винг. Подобные расстройства, как синдром 20 нарушения внимания (ADD), гиперактивность и шизофрения, проявляют такие нарушения, но их присутствие не является необходимым для диагноза. Группу расстройств, у которых обычно присутствует триада Винг, необходима она для диагноза или нет, часто обозначают как «аутистический спектр».

25 Этиология заболевания является неизвестной, однако согласованным мнением экспертов является то, что генетическая предрасположенность может взаимодействовать с многопараметровыми факторами внешней среды, чтобы вызывать нарушение. Неуверенность относительно возможных причин и механизмов заболевания привела к недостаточным терапевтическим возможностям, доступным для пораженных индивидуумов.

30 Современные фармацевтические виды лечения в основном направлены на вторичные симптомы заболевания, не на основополагающие аспекты. Например, нейролептические средства являются общепринятыми для сдерживания агрессии и поведения с укусами, SSRI для лечения депрессии, и стимулирующие средства для улучшения контроля над побуждениями или гиперактивности. Признают, что такие 35 способы имеют ограниченную ценность для контроля над состоянием вообще (Bostic 05).

Опиоидные пептиды в моче детей с аутизмом впервые обнаружили в поздние 1980-е годы (Israngkun 86). Такие пептиды образуются при процессинге поступающих с пищей 40 белков глютена и казеина в кишечнике, и в норме не всасываются в организме. Глютен образует глиадоморфины, а казеин образует казоморфины. Эти пептиды, вместе обозначенные экзорфины (Zioudrou 79), обладают в основном идентичной структурой и являются сильными индуцирующими психоз факторами (Lindstrom 84).

Если структура кишечника нарушена, эти пептиды могут проникать в организм.

45 Разработана гипотеза «протекающего кишечника» или «избытка опиоидов», предполагающая, что аутизм, по меньшей мере, у части популяции, может быть вызван проникновением экзорфинов в организм из протекающего кишечника, что позволяет транспорт в крови к мозгу и последующее повреждение мозга.

50 Гипотеза получила поддержку в течение нескольких лет из-за дополнительной характеристики пептидов в моче (Shattock 90, Reichelt 91), определенных подтверждений протекающего кишечника у пациентов с аутизмом (например, D'Eufemia 96), так же как структурной характеристики патологии ЖКТ.

Предположили также, что пищевая непереносимость белка и/или пищевая аллергия на белок играет роль при аутизме, и, по-видимому, существуют параллельные аспекты между аутизмом и воспалительными нарушениями. Выдвинули гипотезу, что связь между аутизмом и нарушением иммунной регуляции ЖКТ может относиться к наблюдаемым невооруженным глазом лимфоидной гиперплазии подвздошной кишки и энтероколиту. Хотя лимфоидная гиперплазия подвздошной кишки может являться более преобладающей у детей с регрессивным аутизмом, ее также наблюдали у детей с пищевой аллергией и тяжелым запором, где последнее представляет собой необычайно распространенное обнаружение у детей с аутизмом.

Сообщалось о нарушениях равновесия в иммунных и воспалительных процессах у пациентов с аутизмом. Мононуклеарные клетки периферической крови (PBMC), полученные от детей с аутизмом с симптомами ЖКТ, produцируют больше фактора некроза опухоли α (TNF α), чем у контрольных субъектов, в ответ на стимуляцию белком коровьего молока, что позволяет предполагать роль не относящейся к IgE пищевой аллергии.

Отмечают проблемы ЖКТ (желудочно-кишечного тракта), связанные с аутизмом, и оценивают, что они поражают приблизительно 20-30% популяции. Симптомы лежат в диапазоне от вздутия живота и боли в области живота до жидкого стула и диареи, и отмечены корреляции с пищевой непереносимостью, в основном, молока и пшеницы, (например, Goodwin 71, Lightdale 01). Интересно, что пептиды в моче присутствуют у >90% пациентов с аутизмом, что позволяет предполагать, что может существовать субклиническая дисфункция ЖКТ у большинства пациентов с аутизмом, которая проявляется в виде значительных проблем ЖКТ у 20-30%, отмеченных выше.

Исходные наблюдения пептидов в моче и гипотеза протекающего кишечника/избытка опиоидов привели к первым клиническим исследованиям диетических вмешательств, особенно свободных от казеина и глютена диет (Reichelt 90, Knivsberg 95, Lucarelli 95). К сожалению, хотя эти исследования позволили предполагать, что диетическое вмешательство может улучшать как ЖКТ, так и показатели аутизма в течение длительных периодов времени (вплоть до 4 лет), их дизайн не позволяет подтвердить напрямую взаимодействие между контролем за диетой и клинической эффективностью.

Существуют продолжающиеся исследования для подтверждения эффективности исключающей диеты (например, NIMH 04), однако в одном недавно опубликованном исследовании достигли методологического качества, необходимого для подтверждения клинического эффекта (Knivsberg 02). В этом исследовании сравнивали влияние свободной от казеина/глютена диеты по сравнению с нормальной диетой на клинические показатели аутизма в течение 1 года у 20 детей с аутизмом с аномально высокими уровнями пептидов в моче. Значительное уменьшение аутистических признаков наблюдали у детей с ограниченной диетой. В дополнение к построенным на наблюдениях сообщениям от родителей, исследованиям случай-контроль и исследованиям без контролей, это исследование предоставило «предварительную поддержку» диетическому вмешательству в качестве эффективного средства при аутизме (Millward 05).

Доступные данные позволяют предполагать, что субклиническое нарушение ЖКТ присутствует у большинства пациентов с аутизмом, что проявляется как резко выраженные желудочно-кишечные симптомы, такие как уменьшенная барьерная функция и диарея, у значительной части популяции. Показано, что исключающие диеты улучшают как ЖКТ, так и функциональные показатели при аутизме и

поддерживают улучшение в течение длительных периодов времени.

Краткое изложение сущности изобретения

Согласно первому аспекту настоящего изобретения представлено применение поддающегося пероральному введению питательного состава, содержащего свободные аминокислоты в качестве единственного источника белка для изготовления лекарственного средства для введения в качестве единственного суточного источника белка или в качестве питательной добавки для лечения общих расстройств развития.

Согласно второму аспекту настоящего изобретения представлен питательный состав, содержащий свободные аминокислоты в качестве единственного источника белка для лечения общих расстройств развития.

Согласно третьему аспекту настоящего изобретения представлен способ лечения общих расстройств развития, включающий пероральное введение лицу, нуждающемуся в таком лечении, эффективного количества питательного состава, содержащего свободные аминокислоты в качестве единственного источника белка или в качестве питательной добавки для исключающих диет, где указанные аминокислоты в питательном составе являются единственным суточным источником белка или частично дополняют дефициты, вызванные исключением конкретных белков из диеты.

Подробное описание изобретения

Авторы изобретения обнаружили, и это составляет основание настоящего изобретения, что пероральное введение питательного состава, содержащего свободные аминокислоты в качестве единственного источника белка в составе (так что питательный состав является свободным от белка и/или фрагментов белка) в сочетании с тем, что питательный состав предоставляет единственный источник белка, который вводят пациенту, представляет собой эффективный способ для лечения общих расстройств развития. Таким образом, пациенту не вводят целого белка или фрагментов белка, и таким образом, отсутствует риск продукции экзорфинов, таких как глиадоморфины и казоморфины.

Кроме того, авторы изобретения обнаружили, что композиции по изобретению можно предпочтительно использовать в качестве дополнительного состава, чтобы преодолеть дефициты, вызванные ограничениями, введенными в диеты пациентов, и для улучшения здоровья их желудочно-кишечного тракта посредством улучшения барьерной функции. В таком случае составы на основе аминокислот затем включают в ограниченную по белку диету пациентов с PDD.

Питательный состав можно вводить в качестве единственного источника белка (т.е. какой обеспечивают аминокислоты) в течение ограниченного периода времени до повторного введения белка в диету. Этот ограниченный период времени может, например, составлять по меньшей мере одну неделю, более обычно, по меньшей мере две недели. Как правило, период будет составлять 2-4 недели или даже дольше в зависимости от условий. Повторное введение белка в диету может следовать алгоритму, разработанному для детекции, какой белок(белки) является/являются вовлеченным у индивидуальных пациентов.

В предпочтительном варианте осуществления питательный состав можно вводить в качестве дополнения к диете этих пациентов в течение продолжительного периода времени. Когда пациентам советуют ограничить их нормальное потребление белка, это ограничение можно компенсировать посредством состава на основе аминокислот по этому изобретению.

Свободные аминокислоты, присутствующие в составе, могут содержать L-аланин, L-аргинин, L-аспарагиновую кислоту, L-цистин, глицин, L-гистидин, L-изолейцин, L-

лизин, L-метионин, L-фенилаланин, L-пролин, L-серин, L-трейонин, L-триптофан, L-тирозин, L-валин, L-карнитин и таурин. Питательный состав может дополнительно содержать L-глутамин в качестве свободной аминокислоты. Присутствие или отсутствие глутамина будет, как правило, продиктовано способом, которым получают питательный состав. Если необходима тепловая обработка (например, для получения питательного состава в форме пастеризованного напитка), тогда использования глутамина будут, как правило, избегать, чтобы предотвратить «неприятные привкусы».

Предпочтительно, состав содержит, в дополнение к эквиваленту белка на основе аминокислот, источник жира, содержащий полиненасыщенные жирные кислоты с длинной цепью (LC-PUFA) и/или пищевые волокна, и/или более высокие уровни микроэлементов. Авторы изобретения предполагают, что комбинация аминокислот и LC-PUFA улучшает желудочно-кишечные (ЖКТ) симптомы у пациентов, страдающих общими расстройствами развития. Предпочтительный вариант осуществления содержит EPA и/или DHA в качестве LC-PUFA. Предпочтительное соотношение омега-3/омега-6 жирных кислот составляет между 0,1 и 1, поскольку в пределах этого соотношения предусматривают оптимальные эффекты как на кишечные симптомы, так и на аутистические признаки.

Альтернативно, пищевые волокна можно использовать для улучшения эффектов аминокислотных составов на барьерную функцию кишечника у этих пациентов. Даже более предпочтительный вариант осуществления содержит эквивалент белка на основе свободных аминокислот, LC-PUFA и пищевые волокна. Посредством тщательного отбора ингредиентов композиции будут улучшать желудочно-кишечные симптомы и уменьшать аутистические признаки.

Пищевые волокна, как применяют по этому изобретению, как правило, являются устойчивыми к перевариванию и всасыванию в тонком кишечнике человека при предпочтительно полной или частичной ферментации в толстом кишечнике. Предпочтительно, настоящая композиция содержит по меньшей мере одно пищевое волокно, выбранное из группы, состоящей из галактоолигосахаридов, включая транс-галактоолигосахариды, FOS с длинной цепью (инулина), FOS с короткой цепью (фруктоолигосахаридов), ксилоолигосахаридов, палатинозоолигосахарида, соевого олигосахарида, гентиоолигосахарида, пектина, пектата, альгината, хондроитина, гиалуроновых кислот, гепарина, гепарана, сиалогликанов, фукоидана, фукоолигосахаридов, каррагинана, ксантановой смолы, целлюлозы, полидекстрозы (PDX, неусваиваемого углевода, который синтезировали из случайным образом перекрестно спищих глюкозы и сорбита), гуаровой камеди, арабиноксилана, предпочтительно, соединения арабиноксилана MGN-3 из рисовых отрубей согласно патенту США: 5560914, ксилогликана, каллозы, лигнина и/или продуктов деградации пищевых волокон.

Все упомянутые волокна оказывают благоприятные пробиотические эффекты на пищеварительную систему. Определили, что предполагаемое общее потребление волокон лежит в диапазоне 15-25 г/сутки для взрослых. Потребление 12,7-14,4 г в сутки предполагают для детей в возрасте 4-7, увеличивая до 17,3-21 г в сутки в возрасте 15-19 лет. Предполагают потребление некрахмальных полисахаридов 12-16 г в сутки с 40-50% вкладом из растворимых волокон и 50-60% из нерастворимых волокон. Потребление инулина и FOS лежит в диапазоне 2-12 г в сутки. На конференции США сделаны рекомендации, чтобы потребление пищевого волокна в детстве для детей в возрасте старше 2 лет лежало в диапазоне от одного грамма на

каждый год возраста плюс 5 г до одного грамма волокна на каждый год возраста плюс 10 г⁵¹. Таким образом, в возрасте двух лет необходимо 2-12 г волокон в сутки.

Предпочтительно, из-за проблем желудочно-кишечного тракта, таких как диарея, при аутизме, композиция по изобретению не включает нерастворимое волокно. Таким образом, в предпочтительном варианте осуществления источники FOS с длинной цепью инулин рафтилин (ВенеоНР) будут предоставлены в продукте в сочетании с рафтилозой (ВенеоСР95) в качестве источника FOS с короткой цепью, которые представляют собой высоко растворимые пищевые волокна.

10 В следующем предпочтительном варианте осуществления пробиотики включены в композицию по изобретению.

Пробиотический микроорганизм

Пробиотический микроорганизм обозначает микроорганизм, оказывающий благоприятное влияние на пациента с общими расстройствами развития посредством 15 улучшения равновесия микроорганизмов в его кишечнике. Пробиотический микроорганизм можно выбирать из одного или нескольких микроорганизмов, подходящих для употребления человеком и являющихся способными улучшать равновесие микроорганизмов в кишечнике. Предпочтительно, настоящая композиция 20 содержит 10^4 - 10^{12} , более предпочтительно, от 10^5 до 10^{11} , наиболее предпочтительно, от 10^7 до 5×10^{10} колониеобразующих единиц (cfu) пробиотических бактерий на грамм олигосахарида с остатком уроновой кислоты с DP между 2 и 100. Настоящая 25 композиция предпочтительно содержит 10^2 - 10^{13} колониеобразующих единиц (cfu) пробиотических бактерий на грамм сухой массы настоящей композиции, предпочтительно, 10^4 - 10^{12} , более предпочтительно, 10^5 - 10^{10} , наиболее 30 предпочтительно, от 10^5 до 1×10^9 cfu. Доза пробиотических бактерий в соответствии с настоящим изобретением предпочтительно составляет между 10^2 и 10^{13} , более предпочтительно, от 10^5 до 10^{11} , наиболее предпочтительно, от 10^8 до 5×10^{10} 35 колониеобразующих единиц (cfu) в сутки. Предпочтительно, используют живые или жизнеспособные бактерии, но можно использовать также мертвые бактерии или фрагменты бактерий.

Предпочтительно, настоящая композиция содержит бактерии рода *Lactobacillus* 35 и/или *Bifidobacterium*. Предпочтительно, композиция содержит *Bifidobacterium*, выбранную из группы, состоящей из *B. longum*, *B. breve* и *B. bifidum*, и/или *Lactobacillus*, выбранную из группы, состоящей из *L. casei*, *L. paracasei*, *L. rhamnosus*, *L. acidophilus* и *L. plantarum*. Наиболее предпочтительно, настоящая композиция содержит *Bifidobacterium* 40 *breve* и/или *Lactobacillus paracasei*.

Bifidobacterium breve представляет собой грамположительную, анаэробную, палочковидную бактерию. Настоящая *B. breve* предпочтительно обладает по меньшей мере 95% идентичностью последовательности нуклеиновой кислоты для последовательности 16 S рРНК при сравнении с типовым штаммом *B. breve* ATCC 45 15700, более предпочтительно, по меньшей мере 97%, 98%, 99% или большей идентичностью последовательности, как определено в Stackebrandt & Goebel, 1994, Int. J. Syst. Bacteriol. 44:846-849. Идентичность последовательности нуклеиновой кислоты рассчитывают для двух нуклеотидных последовательностей при оптимальном 50 выравнивании с использованием программы GAP или BESTFIT с использованием параметров по умолчанию. Используют параметры по умолчанию GAP, со штрафом за открытие пропуска = 50 (нуклеотиды)/8 (белки) и штрафом за продолжение пропуска = 3 (нуклеотиды)/2 (белки). В случае нуклеотидов используемая по

умолчанию матрица баллов представляет собой nwsgapdna (Henikoff & Henikoff, 1992, PNAS 89, 915-919). Понятно, что когда говорят, что последовательности РНК являются в основном сходными или обладают конкретной степенью идентичности последовательности с последовательностями ДНК, тимин (T) в последовательности ДНК считают эквивалентным урацилу (U) в последовательности РНК. Выравнивания последовательности и баллы для процента идентичности последовательности можно определять с использованием компьютерных программ, таких как GCG Wisconsin Package, версии 10.3, доступная из Accelrys Inc., 9685 Scranton Road, San Diego, CA 92121-3752, USA, или EMBOSSwin v. 2.10.0. *Bifidobacterium*, применяемая по настоящему изобретению, предпочтительно, гибридизуется с зондом *B. breve* и дает сигнал с помощью способа анализа с 5'-нуклеазой, как описано в WO 2005/039319 и WO 2006/091103, оба от имени N.V. Nutricia. Согласно предпочтительному варианту осуществления, настоящая композиция содержит по меньшей мере одну *B. breve*, 15 выбранную из группы, состоящей из *B. breve* Bb-03 (Rhodia), *B. breve* M16-V (Morinaga), *B. breve* R0070 (Institute Rosell, Lallemand), DSM 20091 и LMG 11613. Наиболее предпочтительно, *B. breve* представляет собой *B. breve* M-16V (Morinaga).

В предпочтительном варианте осуществления настоящая композиция содержит по 20 *Lactobacillus paracasei*. Предпочтительно, настоящий штамм *L. paracasei* обладает по меньшей мере 95%, более предпочтительно, по меньшей мере 97%, 98%, 99% или большей идентичностью последовательности нукleinовой кислоты для последовательности 16S рРНК при сравнении с типовым штаммом *L. paracasei* ATCC 25032, как определено выше. *Lactobacillus*, применяемая по настоящему изобретению, 25 предпочтительно гибридизуется с зондом *L. paracasei* и дает сигнал с помощью способа анализа с 5'-нуклеазой, как описано в поданной одновременно европейской патентной заявке 05075486.0 настоящего заявителя. Согласно предпочтительному варианту осуществления, настоящая композиция содержит по меньшей мере *L. 30 paracasei*, выбранную из группы, состоящей из *L. paracasei* F19 (Arla, Sweden), *L. paracasei* LAFTI L26 (DSM Food Specialties, the Netherlands) и *L. paracasei* CRL 431 (Chr. Hansen, Denmark), LMG 12165 и LMG 11407.

В предпочтительном варианте осуществления композиция по изобретению 35 содержит конкретный штамм, *Lactobacillus casei* DN-114 001 (CNCM 1-1518), который присутствует в Actimel(R), для задерживания и/или облегчения симптомов реакций гиперчувствительности, которые могут присутствовать у пациентов, страдающих общими расстройствами развития, например аутизмом.

В следующем предпочтительном варианте осуществления пробиотические бактерии 40 сочетают с пребиотическими бактериями. Эти комбинации, называемые симбиотическими, являются, в частности, применимыми для лечения желудочно-кишечных симптомов у пациентов, страдающих PDD.

Обнаружили, что многие микроэлементы неэффективно всасываются в случаях 45 дисфункции ЖКТ. Соответственно, ключевые микроэлементы можно предоставлять по изобретению на более высоких уровнях (т.е. более 100% от их современных величин из рекомендованного пищевого рациона (DRI)), чтобы компенсировать, например, витамины A, B6, B12, C, фолат, Mg, Zn, Ca. В следующей таблице перечислены 50 предпочтительные диапазоны и количества этих микроэлементов (относительно их современных значений DRI), которые вводят по изобретению пациенту, страдающему PDD.

Микроэлемент	Предпочтительный диапазон	Предпочтительное количество
¹ Vit A	>100%-300%	190%

⁵	² Vit B6	>100%-300%	150%
	² Vit B12	>100%-300%	160%
	³ Vit C	300%-600%	470%
	² Folate	>100%-300%	150%
¹⁰	¹ Mg	500%-750%	680%
	⁴ Zn	>100%-300%	240%
	¹ Ca	>100%-300%	170%

Все значения в среднем и правом столбцах даны по отношению к значениям DRI в следующих сообщениях Отдела по пищевым продуктам и питанию, Института Медицины (все сообщения опубликованы National Academy Press, Washington DC):

¹ Dietary Reference Intakes for Calcium, Phosphorus, Magnesium, Vitamin D and Fluoride (1997)

¹⁵ ² Dietary Reference Intakes for Thiamin, Riboflavin, Niacin, Vitamin B6, Folate, ³ Vitamin B12, Pantothenic Acid, Biotin and Choline (1998)

³ Dietary Reference Intakes for Vitamin C, Vitamin E, Selenium and Carotenoids (2000)

⁴ Dietary Reference Intakes for Vitamin A, Vitamin K, Arsenic, Boron, Chromium, Copper, ²⁰ Iodine, Iron, Manganese, Molybdenum, Nickel, Silicon, Vanadium and Zinc (2001)

Состав может являться питательно полным.

Применение изобретения

Изобретение можно применять, в частности, для лечения аутизма, но оно также обладает применимостью для других общих расстройств развития, таких как

²⁵ расстройства Аспергера и Ретта.

Композиции по изобретению можно также использовать для лечения кишечных расстройств, присутствующих у пациентов с общими расстройствами развития.

Композиции являются, в частности, подходящими для лечения и/или предупреждения ³⁰ барьерной функции кишечника и диареи в этой группе пациентов.

Хотя изобретение в первую очередь предназначено для лечения общих расстройств развития, авторы настоящего изобретения предусматривают также, что оно имеет применение для диагностики таких состояний. Таким образом, питательный состав можно вводить лицу, предположительно страдающему общим расстройством

³⁵ развития, чтобы увидеть, будет ли какое-либо улучшение состояния. Если да, это будет по меньшей мере помогать в подтверждении диагноза состояния у этого лица.

Изобретение проиллюстрировано следующими неограничивающими примерами.

Примеры

Особенно подходящими составами для введения согласно изобретению

⁴⁰ являются Neocate, Neocate LCP, и педиатрическая жидкость E028, все доступны из SHS International Limited.

Предпочтительный вариант осуществления для лечения общих расстройств развития на 100 грамм жидкого продукта.

⁴⁵

- Аминокислотный эквивалент белка 2,5
- Углевод 14,6
- Волокно 5,2
- о FOS, FPS 2,6, 2,6 грамм, соответственно
- Жир 3,5
- о MCT 1,5
- о LCT 2,0

50 микрэлементы на более высоких уровнях, чем в рекомендованном пищевом рационе

Вода до 100 грамм продукта

Предпочтительный вариант осуществления для лечения аутизма (добавка),
массовый процент, основанный на сухой массе продукта

5	• Аминокислотный эквивалент белка	13
	• Углевод	49
	• Жир	23
	о MCT	7,6
	о LCT	15,4
	• Пищевые волокна	5
10	о FOS с короткой цепью, FOS с длинной цепью (инулин)	2,5, 2,5
	• Витамины и минералы	
	• Необязательно, могут присутствовать пробиотические бактерии.	1

Конкретный состав для применения согласно изобретению представляет собой
15 жидкость, обладающую составом, описанным в следующей таблице, в которой
количества различных компонентов выражены на 100 мл жидкости (где остаток
композиции представляет собой воду).

	Наименование питательного вещества	Уровень на 100 мл
20	Эквивалент белка	2,5 г
	Энергия	100 ккал
	Углевод	14,6 г
	Жир (общий)	3,5 г
	(MCT)	35%
25	(LCT)	65%
	Минералы	
	Натрий	65 мг
	Калий	180 мг
	Хлор	75 мг
30	Кальций	140 мг
	Фосфор	74 мг
	Магний	25 мг
	Микроэлементы	
	Железо	1,6 мг
	Цинк	1,0 мг
35	Иод	19,0 мкг
	Марганец	0,14 мг
	Медь	0,12 мг
	Молибден	4,8 мкг
	Селен	3,2 мкг
40	Хром	4,0 мкг
	Витамины	
	Витамин А	80 мкг
	Витамин Е	1,2 МЕ
	L-Аскорбиновая кислота	10 мг
45	Тиамин	0,11 мг
	Рибофлавин	0,11 мг
	Пиридоксин	0,11 мг
	Ниацин	0,95 мг
	Эквивалент ниацина	2 мг
	Пантотеновая кислота	0,42 мг
50	Мио-инозитол	23 мг
	Холин	31 мг
	Витамин D3	1,0 мкг
	Цианкобаламин	0,2 мкг

	Фолацин	32 мкг
	d-Биотин	2 мкг
	Витамин К1	4,3 мкг
Аминокислоты		
5	L-Аланин	0,11 г
	L-Аргинин	0,5 г
	L-Аспарагиновая кислота	0,2 г
	L-Цистин	0,01 г
	Глицин	0,18 г
	L-Гистидин	0,13 г
10	L-изолейцин	0,18 г
	L-Лейцин	0,3 г
	L-Лизин	0,22 г
	L-Метионин	0,14 г
	L-Пролин	0,21 г
15	L-Фенилаланин	0,25 г
	L-Серин	0,13 г
	L-Тreonин	0,15 г
Наименование питательного вещества		Уровень на 100 мл
20	L-Триптофан	0,06 г
	L-Тирозин	0,05 г
	L-Валин	0,19 г
	L-Карнитин	3,17 мг
	Таурин	6,62 мг
	Общие аминокислоты	3г

- 25 **Ссылки**
- Bostic 2005, *Expert Opin Emerg Drugs* 10: 521.
D'Eufemia 1996, *Ada Paediatr.* 85:1076
Fombonne 1999, *Psychol. Med.* 29:769
30 Goodwin 1971, *J. Autism Child Schiz.* 1:48
Harapocos 1975, *DIPAB* Herning, Norway
Israngkun 1986, *Neurochem. Pathol.* 5:51
Knivsberg 1995, *Scand. J. Educ. Res.* 39:223
Knivsberg 2002, *Nutr. Neurosci.* 5:251
35 Liacouras 2003, *Am. J. Gastroenterol.* 98:777
Lightdale2001, *Clin. Perspect. Gastroenterol.* 1:56
Lindstrom 1984, *Am. J. Psych.* 41:1059
Lucarelli 1995, *Panminerva Med.* 37:137
40 Millward 2005, *Cochrane Database Syst. Rev.* CD003498
NIMH 2004, <http://clinicaltrials.gov/show/NCT00090428>
Rainford 2005, *Internal SHS report*
Reichelt 1990, *J. Appl. Nutr.* 42:1
45 Reichelt 1991, *Brain Dysfunct.* 4:308
Shattock 1990, *Brain Dysfunct.* 3:328
Wing 1996, *BMJ* 312:327
Wing 2002, *Mental Retardation Dev. Disabilities Res. Dev.* 8:151
Zioudrou 1979, *J. Biol. Chem.* 254:2446

50 **Формула изобретения**

1. Применение перорально вводимого питательного состава, содержащего
(а) свободные аминокислоты в качестве единственного источника белка,

(b) жир и (c) углеводы, где

а. композиция аминокислот содержит по меньшей мере L-аланин, L-аргинин, L-аспарагиновую кислоту, L-цистин, глицин, L-гистидин, L-изолейцин, L-лизин, L-метионин, L-фенилаланин, L-пролин, L-серин, L-трейонин, L-триптофан, L-тироzin, L-валин, L-карнитин и таурин;

б. жир содержит полиненасыщенные жирные кислоты с длинной цепью; и

с. углеводы содержат пищевые волокна; для изготовления лекарственного средства для введения в качестве единственного суточного источника белка или в качестве питательной добавки для исключающих диет, где указанные аминокислоты в питательном составе являются единственным суточным источником белка или частично дополняют дефициты, вызванные исключением конкретных белков из диеты, для лечения общих расстройств развития.

2. Применение по п.1, где общее расстройство развития представляет собой аутизм.

3. Применение по п.1, где общее расстройство развития представляет собой расстройство Аспергера или расстройство Ретта.

4. Применение по п.1, где

б. жир содержит по меньшей мере 10 мас.% полиненасыщенных жирных кислот с длинной цепью от массы жира в композиции;

с. углеводы содержат от 5 до 50 мас.% пищевых волокон от общей массы углеводов в композиции; и

где общая масса аминокислот в композиции составляет по меньшей мере 5% жира вплоть до 20%, и углеводов от 10 до 70% от сухой массы композиции.

5. Применение по п.1, где свободные аминокислоты дополнительно содержат L-глутамин.

6. Применение по любому из пп.1-5, где питательный состав содержит витамины и минералы.

7. Применение по любому из пп.1-5, где состав содержит пробиотические бактерии.

8. Применение по п.6, где состав содержит пробиотические бактерии.

9. Питательный состав, содержащий (а) аминокислоты в качестве единственного источника белка, (б) жир и (с) углеводы, где

а. композиция аминокислот содержит по меньшей мере L-аланин, L-аргинин, L-аспарагиновую кислоту, L-цистин, глицин, L-гистидин, L-изолейцин, L-лизин, L-метионин, L-фенилаланин, L-пролин, L-серин, L-трейонин, L-триптофан, L-тироzin, L-валин, L-карнитин и таурин;

б. жир содержит полиненасыщенные жирные кислоты с длинной цепью; и

с. углеводы содержат пищевые волокна, для лечения общих расстройств развития.

10. Состав по п.9, где общее расстройство развития представляет собой аутизм.

11. Состав по п.9, где общее расстройство развития представляет собой расстройство Аспергера или расстройство Ретта.

12. Питательный состав по п.9, где

б. жир содержит по меньшей мере 10 мас.% полиненасыщенных жирных кислот с длинной цепью от массы жира в композиции;

с. углеводы содержат от 5 до 50 мас.% пищевых волокон от общей массы углеводов в композиции; и

где массовое процентное содержание аминокислот составляет по меньшей мере 5%, жира вплоть до 20% и углеводов от 10 до 70% от сухой массы композиции.

13. Состав по п.9, где свободные аминокислоты дополнительно содержат L-глутамин.

14. Состав по любому из пп.9-13, где питательный состав содержит витамины и минералы.

15. Состав по любому из пп.9-13, где состав содержит пробиотические бактерии.

16. Состав по п.14, где состав содержит пробиотические бактерии.

5 17. Способ лечения общего расстройства развития, включающий пероральное введение нуждающемуся в таком лечении субъекту эффективного количества питательного состава, содержащего (а) свободные аминокислоты в качестве единственного источника белка, (б) жир и (с) углеводы, где

10 а. композиция аминокислот содержит по меньшей мере L-аланин, L-аргинин, L-аспарагиновую кислоту, L-цистин, глицин, L-гистидин, L-изолейцин, L-лизин, L-метионин, L-фенилаланин, L-пролин, L-серин, L-трейонин, L-триптофан, L-тироzin, L-валин, L-карнитин и таурин;

15 б. жир содержит полиненасыщенные жирные кислоты с длинной цепью; и

с. углеводы содержат пищевые волокна;

где указанные аминокислоты в питательном составе являются единственным суточным источником белка или дополнительным источником белка.

18. Способ по п.17, где

20 б. жир содержит по меньшей мере 10 мас.% полиненасыщенных жирных кислот с длинной цепью от массы жира в композиции;

в. углеводы содержат от 5 до 50 мас.% пищевых волокон от общей массы углеводов в композиции; и

25 где массовое процентное содержание аминокислот составляет по меньшей мере 5%, жира вплоть до 20% и углеводов от 10 до 70% от сухой массы композиции.

19. Способ по п.17, где питательный состав является дополнением к диете.

20. Способ по п.17, где питательный состав является единственным суточным источником белка.

30 21. Композиция, содержащая аминокислоты в качестве единственного источника белка, жир и углеводы, где

а. композиция аминокислот содержит по меньшей мере L-аланин, L-аргинин, L-аспарагиновую кислоту, L-цистин, глицин, L-гистидин, L-изолейцин, L-лизин, L-метионин, L-фенилаланин, L-пролин, L-серин, L-трейонин, L-триптофан, L-тироzin, L-валин, L-карнитин и таурин;

35 б. жир содержит по меньшей мере 10 мас.% полиненасыщенных жирных кислот с длинной цепью от массы жира в композиции;

в. углеводы содержат от 5 до 50 мас.% пищевых волокон от общей массы углеводов в композиции; и

40 где массовое процентное содержание аминокислот составляет по меньшей мере 5%, жира составляет вплоть до 20% и углеводов от 10 до 70% от сухой массы композиции.

22. Композиция по п.21, дополнительно содержащая пробиотические бактерии.

45

50