



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(19) **RU** (11) **2 462 462** (13) **C2**

(51) МПК

C07D 307/88 (2006.01)

C07D 307/89 (2006.01)

A61K 31/343 (2006.01)

A61K 31/365 (2006.01)

A61P 25/00 (2006.01)

A61P 25/20 (2006.01)

A61P 25/22 (2006.01)

A61P 25/24 (2006.01)

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(21)(22) Заявка: **2009108655/04**, 10.08.2007

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
10.08.2007

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:
11.08.2006 EP 06016770.7

(43) Дата публикации заявки: **20.09.2010** Бюл. № 26

(45) Опубликовано: **27.09.2012** Бюл. № 27

(56) Список документов, цитированных в отчете о поиске: **WO 2004100945 A1**, 25.11.2004. **WO 9500157 A1**, 05.01.1995. **US 5788986 A**, 04.08.1998. **WO 0240024 A1**, 23.05.2002. **JP 5155768 A**, 22.06.1993. **WO 2005002568 A1**, 13.01.2005. **JP 5247022 A**, 24.09.1993. **CN 1569848 A**, 26.01.2005. **JP 1207233 A**, 21.08.1989. **JP 1050818 A**, 27.02.1989. **JOURNAL OF FOOD SCIENCE**, vol.43, no.1, 1978, pages 143-144. **HU DUN ZHANG LI-YING** (см. прод.)

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на национальной фазе: **11.03.2009**

(86) Заявка РСТ:
EP 2007/007086 (10.08.2007)

(87) Публикация заявки РСТ:
WO 2008/017491 (14.02.2008)

Адрес для переписки:
103735, Москва, ул. Ильинка, 5/2, ООО "Союзпатент", пат.пов. А.П.Агурееву, рег.№ 590

(72) Автор(ы):

**ДЕ СЕЗЬЁ Антуан (FR),
ГОРАЛЬЧИК Регина (DE),
ШУЛЕР Гёде (DE)**

(73) Патентообладатель(и):

ДСМ АйПи АССЕТС Б.В. (NL)

(54) ПРОИЗВОДНЫЕ ЛИГУСТИЛИДА ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ РАССТРОЙСТВ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ

(57) Реферат:

Настоящее изобретение относится к диетической или фармацевтической композиции, содержащей лигустилид, для применения в способе лечения или профилактики депрессии, генерализованных

тревожных расстройств, дисфории, обсессивно-компульсивного поведения и расстройства настроения, а также к нетерапевтическому применению диетической композиции, содержащей лигустилид. 2 н. и 4 з.п. ф-лы, 17 пр., 14 табл.

(56) (продолжение):

ET AL: "Effect of dl-3-n-butylphthalide on memory disturbance induced by focal cerebral ischemia in rats", ZHONGGUO YAOLIXUE YU DULIXUE ZAZHI, vol.11, no.1, 1997, pages 14-15. HU D ET AL: "Effect of dl-3-n-butylphthalide on memory disturbance induced by focal cerebral ischemia in rats", CHINESE JOURNAL OF PHARMACOLOGY AND TOXICOLOGY 1997 CHINA, vol.11, no.1, 1997, pages 14-16. RU 2005107707 A, 27.08.2005.

R U 2 4 6 2 4 6 2 C 2

R U 2 4 6 2 4 6 2 C 2



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(51) Int. Cl.

C07D 307/88 (2006.01)*C07D 307/89* (2006.01)*A61K 31/343* (2006.01)*A61K 31/365* (2006.01)*A61P 25/00* (2006.01)*A61P 25/20* (2006.01)*A61P 25/22* (2006.01)*A61P 25/24* (2006.01)**(12) ABSTRACT OF INVENTION**(21)(22) Application: **2009108655/04, 10.08.2007**(24) Effective date for property rights:
10.08.2007

Priority:

(30) Convention priority:

11.08.2006 EP 06016770.7(43) Application published: **20.09.2010 Bull. 26**(45) Date of publication: **27.09.2012 Bull. 27**(85) Commencement of national phase: **11.03.2009**

(86) PCT application:

EP 2007/007086 (10.08.2007)

(87) PCT publication:

WO 2008/017491 (14.02.2008)

Mail address:

103735, Moskva, ul. Il'inka, 5/2, OOO**"Sojuzpatent", pat.pov. A.P.Agureevu, reg.№ 590**

(72) Inventor(s):

DE SEZ'E Antuan (FR),**GORAL'ChIK Regina (DE),****ShULER Gede (DE)**

(73) Proprietor(s):

DSM AjPi ASSETS B.V. (NL)**(54) LIGUSTILIDE DERIVATIVES FOR TREATING CENTRAL NERVOUS SYSTEM DISORDERS**

(57) Abstract:

FIELD: medicine.

SUBSTANCE: invention refers to a dietary and pharmaceutical composition containing ligustilide to be applied in a method of treating or preventing depression, generalised anxiety disorders, dysphoria, obsessive-compulsive behaviour, and affective

disorders, as well as to a non-therapeutic application of the dietary composition containing ligustilide.

EFFECT: higher efficacy of the applied derivatives.

6 cl, 17 ex, 6 tbl

Настоящее изобретение относится к органическим соединениям общей формулы I, как определено ниже, для применения в лечении расстройств, связанных с нарушенной нейротрансмиттерной передачей, а также к диетическим и фармацевтическим композициям, содержащим такие соединения, и их применению.

Хорошо известно, что нарушенная нейротрансмиттерная передача, например низкие уровни нейротрансмиттерной передачи, связана с психическими болезнями, такими как депрессия и генерализованное тревожное расстройство (GAD), и повышенной предрасположенностью к стрессу.

Соединения, которые повышают уровни нейромедиаторов в мозге и таким образом улучшают нейротрансмиттерную передачу, следовательно, демонстрируют антидепрессантные свойства, а также благоприятные воздействия на целый ряд других психических расстройств ("Neurotransmitters, drugs and brain function" R.A. Webster (ed.), John Wiley & Sons, New York, 2001, p.187-211, 289-452, 477-498). Важнейшими нейромедиаторами являются серотонин, дофамин, норадреналин (=норадренин), ацетилхолин, глутамат, гамма-аминомасляная кислота, а также нейропептиды. Увеличение нейротрансмиттерной передачи достигается посредством увеличения концентрации нейромедиатора в синаптической щели, что дает возможность увеличенной или удлиненной нейротрансмиттерной передачи посредством ингибирования обратного захвата в пресинаптические нервные окончания, или посредством предотвращения катаболизма нейромедиатора ингибированием ферментов деградации, таких как моноаминоксидаза А и В.

Трициклические антидепрессанты (ТКА), такие как имипрамин, амитриптилин и кломипрамин, например, ингибируют обратный захват серотонина и норадреналина. Они по праву считаются относящимися к наиболее эффективным доступным антидепрессантам, но имеют ряд препятствий, так как они взаимодействуют с некоторым количеством рецепторов мозга, например с холинергическими рецепторами. Наиболее существенно, что ТКА, взятые в слишком большой дозе, являются небезопасными, часто демонстрируя острую кардиотоксичность.

Другим классом антидепрессантов являются так называемые SSRI (селективные ингибиторы обратного захвата серотонина), включающие флуоксетин, пароксетин, сертралин, циталопрам, флувоксамин, которые блокируют транспортер серотонина (SERT), зависимый от хлорида натрия высокоаффинный транспортер нейромедиатора, который завершает серотонинергическую нейротрансмиттерную передачу захватом серотонина. Доказано, что они являются эффективными при лечении депрессии и беспокойства и обычно являются лучше переносимыми, чем ТКА. Применение препаратов обычно начинается при низких дозировках, при этом дозировки могут быть увеличены до достижения терапевтического уровня. Обычным побочным эффектом является тошнота. Другие возможные побочные эффекты включают пониженный аппетит, сухость во рту, потение, инфекцию, запор, зевоту, тремор, сонливость и сексуальную дисфункцию.

Кроме того, соединения, которые предотвращают катаболизм нейромедиаторов более явно посредством ингибирования моноаминоксидаз (МАО) А и В, показывают антидепрессантные эффекты. МАО катализируют окисление нейромедиаторов, содержащих аминогруппы, таких как серотонин, норадреналин и дофамин.

Кроме того, модуляторы нейротрансмиттерной передачи оказывают плеiotропные действия на психические и когнитивные функции. Эти функции явно отличаются от эффектов, описанных для пищевых/растительных компонентов с антиоксидантной функцией, которые проявляют нейропротективный эффект через уменьшение окислительного

стресса.

Кроме того, пациенты часто страдают от генерализованного тревожного расстройства (GAD) как сопутствующего депрессии заболевания или самого по себе. GAD представляет собой весьма распространенное состояние беспокойства и хроническое заболевание в первичном случае (~10% пациентов) (Wittchen, et al. 2005. European Neuropsychopharm. 15: 357-376). Пациенты впервые предстают перед своим лечащим врачом с множественными физическими симптомами. GAD отличается хроническим и тревожным беспокойством и напряжением (>6 месяцев), которые обуславливают потерю трудоспособности и являются неподдающимися контролю, сопровождаются характерным синдромом сверхнастороженности (включая возбужденное состояние, напряжение мышц и проблемы, связанные со сном). При отсутствии лечения GAD принимает хроническое, флуктуирующее течение и имеет тенденцию становиться более тяжелым с возрастом. GAD пациенты страдают от субсиндромальной депрессии и составляют самый высокий показатель прямых и косвенных экономических затрат на здоровье из всех тревожных и депрессивных расстройств. Несмотря на высокий процент GAD мало кому из пострадавших ставится диагноз, назначается лечение или выдается направление к психиатру, так как необходимы простые способы диагностики, способствующие распознаванию и мониторингу пациентов. Независимо от отдельного диагноза врачи нуждаются в эффективных способах лечения, связанных с симптомами GAD. SSRI, такие как пароксетин, являются эффективными при лечении GAD [Stocchi et al. 2003 J Clin Psych, 63(3):250-258]. К тому же систематические обзоры и плацебоконтролируемые RCT (рандомизированные клинические исследования) показывают, что некоторые SSRI (эсциталопрам, пароксетин и сертралин), SNRI (селективные ингибиторы обратного захвата норэпинефрина) венлафаксин, некоторые бензодиазепины (алпразолам и диазепам), трициклический имипрамин и частичный агонист 5-HT_{1A} буспирон, все являются эффективными при экстренном лечении. Вообще, результат лечения часто является незначительным, и симптомы появляются снова, когда период лечения прекращается. Следовательно, непрерывное длительное лечение или предотвращение болезни соединениями, которые имеют меньшие побочные эффекты, чем SSRI, и могут применяться в течение длительных периодов времени, является более предпочтительным, чем медикаментозное лечение.

Существует необходимость в соединениях для лечения или предотвращения психических болезней и/или расстройств, которые не проявляют отрицательных побочных эффектов как известные антидепрессанты. Многие пациенты заинтересованы в альтернативных способах лечения, которые могли бы свести к минимуму побочные явления, связанные с высоким дозированием препаратов, и предоставить дополнительные клинические преимущества. Тяжелая депрессия представляет собой продолжительную и повторяющуюся болезнь, которая обычно плохо диагностируется. Кроме того, многие пациенты страдают от умеренной депрессии или депрессии средней тяжести. Таким образом, существует возрастающий интерес к разработке соединений, а также фармацевтических и/или диетических композиций, которые могут быть использованы для лечения психических болезней/расстройств или для предотвращения развития психических болезней/расстройств, таких как депрессия и дистимия у людей с повышенным риском, и для стабилизации настроения.

Известно, что неустойчивое настроение связано с нарушенной, т.е. пониженной, нейротрансмиттерной передачей и что это также ведет к повышенной предрасположенности к стрессу.

Таким образом, на настроение оказывает влияние биосинтез нейромедиаторов, процессинг нейромедиаторов, накопление нейромедиаторов, высвобождение нейромедиаторов, обратный захват нейромедиаторов и рецепторное связывание нейромедиаторов, в особенности, когда нейромедиатором является серотонин.

Неустойчивое настроение может проявляться у животных, включая человека, как уныние, напряженное состояние, несчастье/недовольство, раздражительность и дисфория и/или как расстройство поведения, эмоций и процесса мышления.

Таким образом, существует необходимость в соединениях для гармонизации или нормализации настроения и достижения эмоционального баланса для того, чтобы выдерживать ежедневные жизненные стрессы и сохранять физическую и психологическую работоспособность.

Расстройства настроения и профессиональный стресс также приводят к последующим расстройствам сна (бессоннице), замедленному наступлению сна и низкому качеству сна, нарушениям в циркадных ритмах (так называемых биоритмах). Эти состояния часто являются хроническими и могут сохраняться в течение длительного времени. Также нарушение циркадных ритмов, вызванное дальними полетами (расстройство биоритмов в связи с перелетом через несколько часовых полюсов), а также работой по сменам, может вызвать похожие симптомы и дистресс (тяжелое недомогание). Следовательно, лечение диетическими добавками для облегчения и предотвращения симптомов, связанных с нарушениями сна, а также для сохранения нормального циркадного ритма (обычного для животного или человека) и/или для облегчения и предотвращения симптомов, связанных с нарушенным циркадным ритмом, таких как ухудшение когнитивной функции и памяти, психическая и физическая усталость, задумчивость, обеспечивает улучшение общего качества жизни и оказывает благоприятное действие на жизненную энергию субъекта, нуждающегося в этом.

Раскрытие изобретения

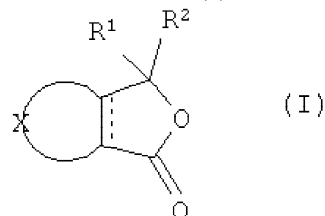
Неожиданно было обнаружено, что соединения общей формулы I, как определено ниже, являются эффективными ингибиторами обратного захвата серотонина и норадреналина и ингибиторами моноаминоксидазы А и В. Таким образом, они имеют сходные свойства с запущенными в настоящее время в производство препаратами-антидепрессантами, подобными SSRI (селективным ингибиторам обратного захвата серотонина), SNRI (селективным ингибиторам обратного захвата норадреналина) и трициклическим аминам.

Настоящее изобретение особенно относится к применению соединений общей формулы I в качестве средств, приводящих настроение в равновесие, и средств для преодоления стресса, для психического здоровья, а также для содействия снижению риска колебаний настроения, для содействия сохранению положительного настроения и для сохранения хорошего когнитивного здоровья, для нормализации характера сна (так называемой структуры сна), уменьшения времени наступления сна, вообще для содействия и сохранения хорошего качества сна, а также (диетических) композиций и витаминизированных (обогащенных) продуктов питания/фуража/напитков, содержащих их, и их использованию. Эти соединения (особенно лигустилид, 3-н-бутилфталид, сенкиунолид А, В, С, книдилид) предпочтительно используются для нормализации и сохранения циркадного ритма (биоритма) у человека, для облегчения и/или предотвращения симптомов, связанных с нарушенным циркадным ритмом (биоритмом) у человека.

Кроме того, соединения данного изобретения имеют применение в ветеринарии,

включая: предотвращение стресса у сельскохозяйственных животных при поточном производстве продуктов животноводства и/или во время транспортировки на переработку (на забой); предотвращение ухудшения качества мяса сельскохозяйственных животных во время перевозки на переработку; для предотвращения выдергивания перьев и каннибализма у домашней птицы; и для уменьшения стресса у домашних животных.

Согласно настоящему изобретению эта потребность удовлетворяется с помощью известных соединений общей формулы I,



в которой

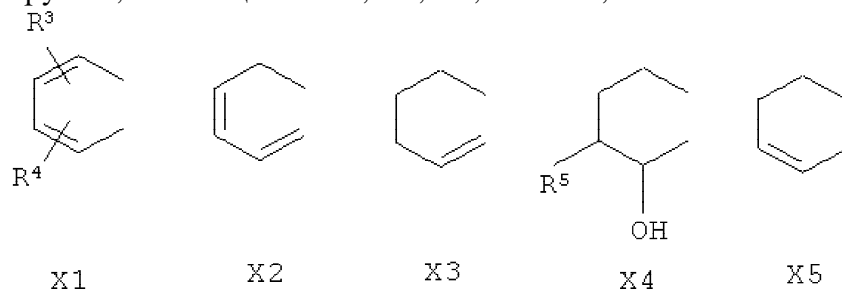
R¹ является водородом или гидроксидом;

при условии, что R² представляет собой бутил или бутирил, если R¹ является гидроксидом, и R² представляет собой бутил, если R¹ является водородом; или

R¹ и R², взятые вместе, представляют собой 1-пропилиден или 1-бутилиден, необязательно замещенный гидроксидом, метилом или 3-(α,β-диметилакрилоилокси);

пунктирная линия означает необязательную связь;

X является необязательно замещенным алифатическим C₄-остатком, выбранным из группы, состоящей из X1, X2, X3, X4 и X5;



в которой

X является X2, X3 или X5, если пунктирная линия в формуле (I) отсутствует; и

X является X1, X4 или X5, если пунктирная линия обозначает связь в формуле (I);

R³ и R⁴ являются, независимо друг от друга, водородом или гидроксидом; и

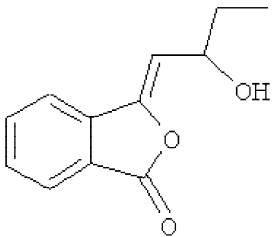
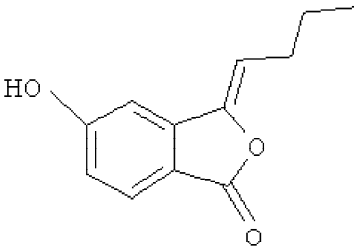
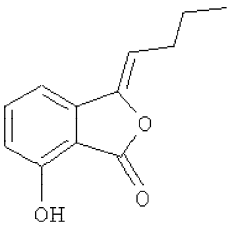
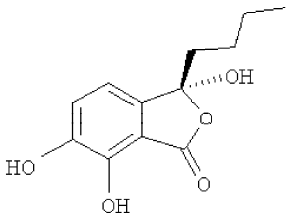
R⁵ представляет собой гидроксид или бутирил.

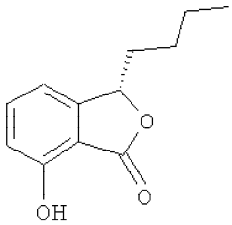
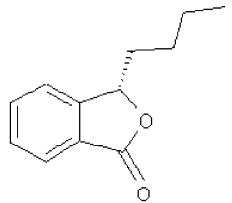
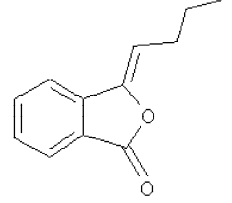
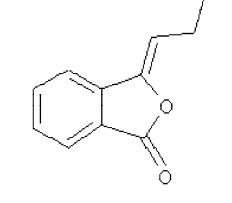
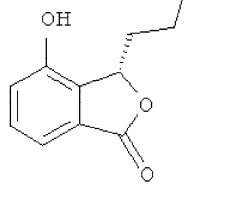
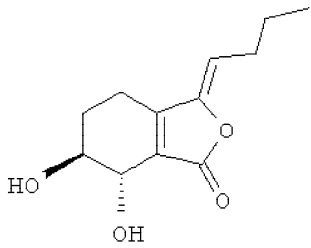
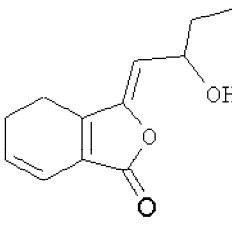
Таким образом, в соединении формулы (I) выше X1 может быть замещен одной или (если один из R³ и R⁴ является гидроксидом) двумя гидроксидными группами (если R³ и R⁴ оба являются гидроксидом).

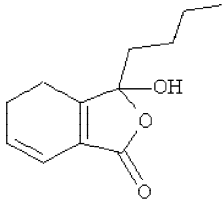
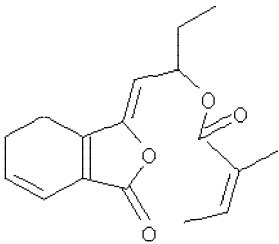
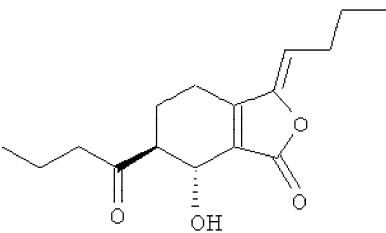
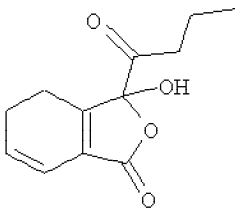
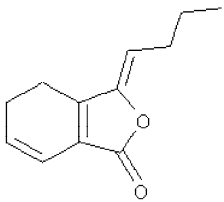
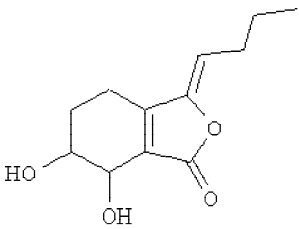
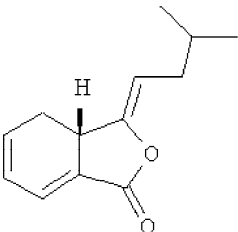
Соединения общей формулы I, как описано выше, действуют как ингибиторы обратного захвата серотонина, таким образом, удлиняя время, когда серотонин является доступным для нейротрансмиссии. Это приводит к эффекту уравнивания настроения и эффекту ослабления стресса.

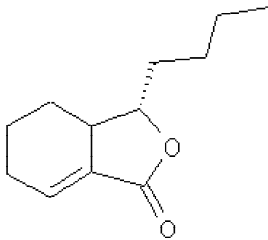
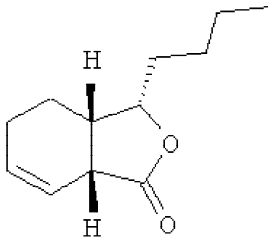
Соединения, используемые в настоящем изобретении, являются выбранными из группы производных фталида, которые относятся к замещенным лактонам 2-гидроксиметилбензойной кислоты согласно правилу ИЮПАК C-473. Этот класс соединений основывается на 1(3H)-изобензофураноне C₈H₆O₂.

Предпочтительными соединениями, используемыми для цели настоящего изобретения, являются выбранные из группы, состоящей из (Е)-сенкиунолида Е; сенкиунолида С; сенкиунолида В; 3-бутил-4,5,6,7-тетрагидро-3,6,7-тригидрокси-1(3Н)-изобензофуранона; 3-бутил-1(3Н)-изобензофуранона; 3-бутилфталида; 3-бутилиденфталида; 3-пропилиденфталида; чуаньсюнола (любисток-ола); лигустилидиола; сенкиунолида F; 3-гидрокси-сенкиунолида А; ангелоилсенкиунолида F; сенкиунолида М; 3-гидрокси-8-оксо-сенкиунолида А; лигустилида; 6,7-дигидро-(6S,7R)-дигидроксилигустилида; 3а,4-дигидро-3-(3-метилбутилиден)-1(3Н)-изобензофуранона; седанолида и книдилида, а также их смесей. Предпочтительные варианты осуществления перечислены в Таблице 1.

Таблица 1	
Список предпочтительных соединений, используемых согласно настоящему изобретению	
Структура	Название
	(Е)-сенкиунолид Е
	сенкиунолид С
	сенкиунолид В
	3-бутил-4,5,6,7-тетрагидро-3,6,7-тригидрокси-1(3Н)-изобензофуранон

5		3-бутил-1(3Н)-изобензофуранон
10		3-н-бутилфталид
15		3-бутилиденфталид
20		
25		3-пропилиденфталид
30		чуаньсюнол (любисток-ол)
35		
40		лигустилидиол
45		
50		сенкиунолид F

5		3-гидрокси-сенкиунолид А
10		ангелоилсенкиунолид F
15		
20		сенкиунолид М
25		3-гидрокси-8-оксо-сенкиунолид А
30		
35		лигустилид
40		6,7-дигидро-(6S,7R)-дигидроксилигустилид
45		
50		3a,4-дигидро-3-(3-метилбутилиден)-1(3H)-изобензофуранон

5		седанолид
10 15		книдилид

Наиболее предпочтительно используемые соединения являются выбранными из группы, состоящей из лигустилида, 3-бутилфталида, 3-бутилиденфталида, 3-пропилиденфталида, седанолида, сенкиунолида А, сенкиунолида В и сенкиунолида С, а также смесей этого.

Таким образом, в одном аспекте изобретение относится к соединению общей формулы I с определениями X и R¹-R⁵, как дано выше, предпочтительно к соединению, выбранному из группы, состоящей из (Е)-сенкиунолида Е; сенкиунолида С; сенкиунолида В; 3-бутил-4,5,6,7-тетрагидро-3,6,7-тригидрокси-1(3Н)-изобензофуранона; 3-бутил-1(3Н)-изобензофуранона; 3-бутилфталида; 3-бутилиденфталида; 3-пропилиденфталида; чуаньсюнола (любисток-ол); лигустилидиола; сенкиунолида F; 3-гидрокси-сенкиунолида А; ангелоилсенкиунолида F; сенкиунолида М; 3-гидрокси-8-оксо-сенкиунолида А; лигустилида; 6,7-дигидро-(6S,7R)-дигидроксилигустилида; 3а,4-дигидро-3-(3-метилбутилиден)-1(3Н)-изобензофуранона; седанолида; и книдилида, а также к их смесям.

Более предпочтительно соединение является выбранным из группы, состоящей из лигустилида, 3-бутилфталида, 3-бутилиденфталида, 3-пропилиденфталида, седанолида, сенкиунолида А, сенкиунолида В и сенкиунолида С, а также смесей этого, для применения при лечении расстройства, связанного с нарушенной или сниженной нейротрансдукцией или для применения в производстве композиций, пригодных для лечения расстройства, связанного с нарушенной нейротрансдукцией.

Таким образом, в одном аспекте изобретение относится к применению соединения общей формулы I, как определено выше, предпочтительно к применению соединения, перечисленного в Таблице 1, более предпочтительно к применению лигустилида, 3-бутилфталида, 3-бутилиденфталида, 3-пропилиденфталида, седанолида, сенкиунолида А, сенкиунолида В и сенкиунолида С, а также смесей этого, в качестве препарата, приводящего настроение в равновесие, и/или препарата для преодоления стресса у животных, включая человека.

Животные являются главным образом человеком, домашними животными или животными-компаньонами (предпочтительно кошками и собаками), сельскохозяйственными животными (предпочтительно домашней птицей, крупным рогатым скотом, козами, овцами, свиньями) и животными для пушного звероводства, такими как норки, лисы и зайцы, а также животными, используемыми для

аквакультуры, такими как рыба, например лосось и форель, а также ракообразными, подобными креветке.

В одном предпочтительном варианте осуществления настоящего изобретения соединения данного изобретения применяются для предотвращения стресса у домашних животных и сельскохозяйственных животных при поточном производстве продуктов животноводства, во время транспортировки на переработку (на забой) и/или для предотвращения потерь при производстве молока или яиц и ухудшения качества мяса указанных сельскохозяйственных животных во время транспортировки на переработку.

В другом предпочтительном варианте осуществления настоящего изобретения соединения данного изобретения применяются для предотвращения выдергивания перьев и каннибализма у домашней птицы и/или для предотвращения потерь связанного с этим качества мяса и получения яиц и вообще.

В следующем предпочтительном варианте осуществления настоящего изобретения соединения данного изобретения используют для сохранения циркадного ритма у людей, для облегчения и/или предотвращения симптомов, связанных с нарушенным циркадным ритмом у человека. Таким образом, настроение стабилизируется и достигается эмоциональный баланс для того, чтобы справляться с ежедневным жизненным стрессом и сохранять физическую и психологическую работоспособность. Кроме того, облегчаются и/или предотвращаются симптомы, связанные с нарушенным циркадным ритмом, такие как ослабление когнитивной функции и памяти и психическая и физическая усталость, так что общее качество жизни улучшается, и субъекты, которым такие соединения вводятся, получают пользу от сохранения жизненной энергии. К тому же нарушение циркадных ритмов, вызванное дальними полетами (расстройство биоритмов в связи с перелетом через несколько часовых полюсов), а также работой по сменам, и симптомы, связанные с этим, облегчаются и/или предотвращаются.

Таким образом, неустойчивое настроение, которое может проявляться как напряженное состояние, уныние, несчастье/недовольство и раздражительность, дисфория и/или как расстройство поведения, эмоций и процесса мышления, предотвращается введением соединений общей формулы I, как определено выше, животным, включая человека.

В другом аспекте изобретение относится к применению соединения общей формулы I, как определено выше, для лечения расстройства, связанного с нарушенной или сниженной нейротрансдукцией, или для производства композиции для лечения расстройства, связанного с нарушенной нейротрансдукцией, конкретно для производства антидепрессанта, средства, уменьшающего обсессивно-компульсивное поведение, релаксанта, улучшающего сон средства и/или успокаивающего средства при бессоннице, а также для применения в качестве средства, уравнивающего настроение, в качестве средства, улучшающего настроение/жизнеспособность, в качестве средства для преодоления стресса, в качестве средства, улучшающего состояние, и/или в качестве средства, уменьшающего напряженное состояние, уныние, несчастье/недовольство, раздражительность и дисфорию.

В еще одном аспекте изобретение относится к композициям, конкретно к диетическим композициям, содержащим, по меньшей мере, одно соединение общей формулы I, как определено выше, а также фармацевтическим композициям, содержащим, по меньшей мере, одно соединение общей формулы I, как определено выше, и обыкновенный фармацевтический переносчик для применения при лечении

расстройств, связанных с нарушенной нейротрансдукцией.

Далее, изобретение относится к способу лечения расстройства, связанного с нарушенной нейротрансдукцией у животных, включая человека, указанному способу, включающему (а) приготовление композиции, содержащей соединение формулы I, и (б) введение эффективной дозы указанной композиции животным, включая человека, которые нуждаются в этом.

Затем, изобретение относится к способу приведения в равновесие настроения и/или облегчения стресса у животных, включая человека, указанному способу, включающему введение эффективной дозы соединения общей формулы I, как определено выше, животным, включая человека, которые нуждаются в этом.

Животные в контексте настоящего изобретения включают человека и включают млекопитающих, рыб и птиц. Предпочтительными "животными" являются человек, домашние животные или животные-компаньоны, сельскохозяйственные животные, животные для пушного звероводства и животные для аквакультуры. Более предпочтительными "животными" являются человек, домашние животные и сельскохозяйственные животные.

Примерами домашних животных являются собаки, кошки, птицы, аквариумные рыбки, морские свинки, (самцы) кроликов, зайцы и хорьки.

Примерами сельскохозяйственных животных являются рыба (например, такая как лосось и форель), животные для аквакультуры (например, такие как креветка), свиньи, лошади, жвачные животные (крупный рогатый скот, козы, овцы) и домашняя птица (например, такая как гуси, цыплята, бройлерные цыплята, курицы-несушки, перепелки, утки, индюшки).

Примерами животных для пушного звероводства являются норки, лисы и зайцы.

В предпочтительном варианте осуществления настоящего изобретения соединение общей формулы I, как определено выше, применяют для предотвращения стресса у сельскохозяйственных животных, при поточном производстве продуктов животноводства, во время транспортировки на переработку и/или для предотвращения ухудшения качества мяса указанных сельскохозяйственных животных во время транспортировки на переработку. Указанными сельскохозяйственными животными являются главным образом домашняя птица (например, такая как гуси, бройлерные цыплята, курицы-несушки, перепелки, утки, цыплята, индюшки), крупный рогатый скот, овцы, козы и свиньи.

В другом предпочтительном варианте осуществления настоящего изобретения соединение общей формулы I, как определено выше, вводят комнатным животным для уменьшения стресса, напряжения и агрессивности и компульсивного поведения при стрессовых состояниях, таких как разлучение, смена или утрата хозяина, разлучение во время каникул и содержание в так называемых "гостиницах для животных", содержание в приютах и при других состояниях скученного содержания и разведения.

В другом предпочтительном варианте осуществления настоящего изобретения соединение общей формулы I, как определено выше, вводят домашней птице (например, такой как гуси, бройлерные цыплята, курицы-несушки, перепелки, утки, цыплята, индюшки) для предотвращения выдергивания перьев и каннибализма, приводящего, например, к потерям в виде качества мяса и в производстве яиц.

В следующем предпочтительном варианте осуществления настоящего изобретения соединение общей формулы I, как определено выше, вводят человеку для сохранения циркадного ритма у человека, для облегчения и/или предотвращения симптомов,

связанных с нарушенным циркадным ритмом у человека.

Термин "соединение общей формулы I" также включает любое вещество или экстракт из растения, содержащий такое соединение, предусмотренное общей формулой I, предпочтительно в количестве по меньшей мере 50 мас.%, более
5 предпочтительно в количестве от 70 до 90 мас.%, наиболее предпочтительно в количестве по меньшей мере 90 мас.% исходя из общей массы растительного вещества или экстракта. Термины "вещество из растения" и "растительное вещество", используемые в контексте настоящего изобретения, означают любую часть растения.

Соединения согласно формуле I, как определено выше, и которые используются согласно настоящему изобретению, могут быть выделены известными в данной области техники способами [см., например, Beck J. et al. 1995 Natural Products 58(7): 1047-1055] из различных растений, таких как *Angelica glauca*, *Angelica acutiloba*, *Angelica sinensis*, *Angelica dahuricae*, *Apium graveolens*, *Ligusticum acutilobum*, *Ligusticum officinale*,
15 *Ligusticum sinense*, *Ligusticum wallichii*, *Ligusticum chuanxiong*, *Cnidium officinale*, *Rhizoma chuanxiong*, *Pleurospermum hookeri*, *Trachyspermum roxburghianum*, *Meum athamanticum*, *Lomatium torreyi*, *Scutellaria baicalensis*, *Opopanax chironium*, *Cenolophium denudatum*, *Coriandrum sativum* и *Silaum silaus*. Следовательно, любое вещество, экстракт или смола из этих растений или любой другой растительный материал или экстракт,
20 содержащий отдельное соединение, предусмотренное общей формулой I, особенно в количестве по меньшей мере 50 мас.%, предпочтительно в количестве от 70 до 90 мас.%, более предпочтительно в количестве по меньшей мере 90 мас.% исходя из общей массы растительного вещества или экстракта, также является включенным
25 выражением "соединение формулы I".

Соединения, используемые здесь, также могут быть синтетического происхождения. Таким образом, "соединение формулы I" означает и "природное" (выделенное) и "синтетическое" (искусственное) соединение формулы I. В этом случае являются
30 включенными и цис (Z)- и транс (E)-изомеры.

3-н-бутилфталид, сенкиунолиды A, B и C и седанолид могут быть получены перегонкой и фракционированием экстракта семян *Apium graveolens* или посредством сверхкритической флюидной CO₂ экстракции, при необходимости, с последующей
35 дистилляцией. Сверхкритическая флюидная экстракция/дистиляция является предпочтительным способом для экстрагирования *Ligusticum*.

Кроме чистых соединений формулы I особенно предпочтительными являются растительные вещества и растительные экстракты, содержащие по меньшей мере 50 мас.%, более предпочтительно от 70 до 90 мас.%, наиболее предпочтительно по
40 меньшей мере 90 мас.% этих соединений исходя из общей массы растительного вещества/экстракта. Экстракты целых растений или их частей, например листьев, корней или семян, являются коммерчески доступными или могут быть получены в соответствии со способами, хорошо известными в данной области техники, использующими растворители, подобные метанолу, этанолу, этилацетату,
45 диэтиловому эфиру, н-гексану, метилхлориду, или предпочтительно сверхкритические жидкости, подобные двуокиси углерода (чистой или в смеси с другими растворителями, такими как спирты), или динитрооксид. Из экстрактов отдельные соединения или более или менее чистые смеси можно получить перегонкой
50 и фракционированием, предпочтительно под вакуумом. Альтернативно, чистые соединения формулы I могут быть синтезированы способами, хорошо известными в данной области техники, и смешаны вместе в любых необходимых количествах.

В предпочтительном варианте осуществления настоящего изобретения соединения

общей формулы I применяют в виде продукта перегонки (дистиллята) *ligusticum* или в виде смеси с дистиллятом *ligusticum* в качестве одного компонента, который содержит следующие пять фталидов:

3-н-бутилфталид,

3-н-бутилиденфталид,

сенкиунолид А,

седанолид и

Z-лигустилид. Предпочтительно этот дистиллят/смесь содержит по меньшей мере 40 мас.%, предпочтительно по меньшей мере 55%, более предпочтительно по меньшей мере 65%, наиболее предпочтительно по меньшей мере 85 мас.% этих 5 фталидов вместе исходя из общей массы дистиллята/смеси. В дистилляте/смеси предпочтительно количество Z-лигустилида составляет:

в количестве в пределах, по меньшей мере, от 30 до 60 мас.%,

более предпочтительно, по меньшей мере, 40 мас.%,

даже более предпочтительно, по меньшей мере, 50 мас.%;

предпочтительно количество сенкиунолида А составляет:

в количестве в пределах, по меньшей мере, 10-40 мас.%,

предпочтительно, по меньшей мере, 10 мас.%,

более предпочтительно, по меньшей мере, 20 мас.%,

даже более предпочтительно, по меньшей мере, 30 мас.%;

предпочтительно количество седанолида составляет:

в пределах приблизительно от 0,1 до 8 мас.%,

предпочтительно, по меньшей мере, 0,5 мас.%,

более предпочтительно, по меньшей мере, 1,0 мас.%,

даже более предпочтительно, по меньшей мере, 3 мас.%; и

предпочтительно количество 3-н-бутилфталида составляет

в пределах приблизительно от 0,1 до 5 мас.%,

предпочтительно, по меньшей мере, 0,5 мас.%,

более предпочтительно, по меньшей мере, 2 мас.%,

даже более предпочтительно, по меньшей мере, 3 мас.%,

все количества исходя из общей массы дистиллята/смеси.

Диетические композиции согласно настоящему изобретению, кроме того, могут содержать защитные гидроколлоиды, связующие вещества, пленкообразователи, капсулирующие агенты/вещества, материалы для стенки/облицовки, матричные соединения, покрытия, эмульгаторы, поверхностно-активные вещества, солюбилизующие вещества (масла, жиры, воски, лецитины и т.д.), адсорбенты, носители, наполнители, со-соединения, диспергирующие вещества, увлажняющие вещества, утяжелители, вспомогательные вещества (растворители), текучие вещества, скрывающие вкус вещества, желирующие вещества, гелеобразующие вещества, антиоксиданты и антибактериальные вещества.

Термин "диетические композиции" включает любой тип питания, такой как (обогащенные) пищевые продукты/корм и напитки, включая также диетическое питание, а также диетические добавки.

Кроме фармацевтически приемлемого носителя и, по меньшей мере, одного соединения общей формулы I, с определениями X, R¹-R⁵ и предпочтительными определениями, как дано выше, фармацевтические композиции согласно настоящему изобретению, кроме того, могут содержать обычные фармацевтические добавки и адьюванты, эксципиенты или растворители, включая, но без ограничения, воду,

желатин любого происхождения, растительные смолы, лигнинсульфонат, тальк, сахара, крахмал, аравийскую камедь, растительные масла, полиалкилен гликоли, вкусовые вещества, консерванты, стабилизаторы, эмульгирующие вещества, буферы, смазочные вещества, красители, смачивающие вещества, наполнители и тому
 5 подобное. Вещество носителя может представлять собой органическое или неорганическое инертное вещество, пригодное для оральное/парентеральное/инъекционное применение.

Диетические и фармацевтические композиции согласно настоящему изобретению
 10 могут присутствовать в любой галеновой форме, которая пригодна для введения в тело животного, включая тело человека, особенно в любой форме, которая является обычной для оральное применение, например, в твердом виде, таком как (добавки/дополнения для) пища или корм, пищевая или кормовая предварительная смесь, обогащенная пища или корм, таблетки, пилюли, гранулы, драже, капсулы и
 15 шипучие составы, такие как порошки и таблетки, или в жидком виде, таком как растворы, эмульсии или суспензии, как, например, напитки, пасты и масляные суспензии. Пасты могут быть заправлены в капсулы с твердой или мягкой оболочкой. Примерами других применяемых форм являются формы для трансдермального, парентерального или инъекционного введения. Диетические и фармацевтические
 20 композиции могут быть в виде форм с контролируемым (отсроченным) высвобождением.

Примерами пищи являются молочные продукты, такие как йогурты.

Примерами обогащенной пищи являются брикетированные зерновые концентраты,
 25 хлебобулочные изделия, такие как торты и булочки.

Напитки включают неалкогольные и алкогольные напитки, а также жидкие препараты для добавления к питьевой воде и жидкой пище. Неалкогольными напитками являются, например, безалкогольные напитки, спортивные напитки,
 30 фруктовые соки, лимонады, сходные с водой напитки (т.е. напитки на основе воды с низким содержанием калорий), чай и напитки на основе молока. Жидкой пищей являются, например, супы и молочные продукты (например, мюсли-напитки).

Соединения общей формулы I с определениями X, R¹ и R² и предпочтениями, как дано выше, могут быть использованы для производства медикаментов для лечения
 35 расстройства, связанного с нарушенной или пониженной нейротрансмиттерной передачей.

В контексте данного изобретения "лечение" также включает совместное лечение, так же как и предупреждение. "Предупреждение" может быть предупреждением
 40 первого случая (первичное предупреждение) или предупреждением повторения (вторичное предупреждение).

Таким образом, настоящее изобретение также относится к способу предотвращения расстройства, связанного с нейротрансмиттерной передачей у животных, включая человека, к
 указанному способу, включающему введение эффективной дозы соединения общей формулы I с определениями X, R¹ и R² и предпочтениями, как дано выше, животным,
 45 включая человека, которые нуждаются в этом. В этом смысле эффективная доза соединения общей формулы I с определениями X, R¹ и R² и предпочтениями, как дано выше, особенно может быть использована для сохранения психического здоровья, для сохранения сбалансированной когнитивной функции, для содействия снижению риска колебаний настроения, для содействия сохранению положительного настроения и для
 50 поддержания когнитивного здоровья, для нормализации характера сна (также называемого структурой сна), уменьшения времени наступления сна, вообще для содействия и сохранения хорошего качества сна, нормализации циркадного ритма

(биоритма) субъекта, что означает восстановление биоритма субъекта до его обычного, здорового биоритма.

В контексте данного изобретения термин "расстройство" также включает болезни.

5 Фармацевтические и диетические композиции для лечения расстройств, связанных с нарушенной нейротрансдукцией, включают их применение в качестве антидепрессантов, средств, улучшающих настроение/жизнеспособность; средств для преодоления стресса; средств, улучшающих состояние; средств, уменьшающих беспокойство, и средств, уменьшающих обсессивно-компульсивное поведение; релаксантов, улучшающих сон
10 средств и/или успокаивающих средств при бессоннице; средств, нормализующих циркадный ритм (биоритм). Они улучшают, усиливают и поддерживают физиологическую нейротрансдукцию, особенно в центральной нервной системе, и, следовательно, могут смягчить психическую дисфункцию.

15 Антидепрессанты представляют собой медикаменты для лечения психических, поведенческих и эмоциональных/аффективных, невротических, нейродегенеративных, связанных с пищей и стрессом расстройств, таких как, например, униполярная депрессия, биполярная депрессия, острая депрессия, хроническая депрессия, подострая депрессия, дистимия, послеродовая депрессия, предменструальная
20 дисфория/синдром (PMS), климактерические депрессивные симптомы, агрессия, расстройства дефицита внимания (ADS), социальные тревожные расстройства, сезонные эмоциональные нарушения, беспокойство (расстройства), такое как генерализованное тревожное расстройство (GAD), синдром фибромиалгии, хроническая усталость, расстройства сна (бессонница), посттравматические
25 стрессовые расстройства, расстройства панического типа, обсессивно-компульсивные расстройства, синдром усталых ног, нервозность, мигрень/первичные головные боли и боль вообще, рвота, булимия, нервная анорексия, компульсивное переедание, желудочно-кишечные расстройства, ожоговый синдром, раздражительность и апатия.

30 Антидепрессанты также могут быть использованы для (производства композиций для) первичного или вторичного предотвращения и/или лечения нейрокогнитивных нарушений. Кроме того, они могут быть эффективны при лечении депрессивных симптомов или других симптомов, связанных с нарушенной нейротрансдукцией, появляющейся как сочетанное заболевание при таких хронических болезнях, как
35 сердечно-сосудистые болезни, инсульты, рак, болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона и других.

Соединения общей формулы I с определениями X, R¹ и R² и предпочтениями, как дано выше, так же как и (смеси этого) растительные вещества и растительные
40 экстракты, (по существу) содержащие их (особенно в количестве по меньшей мере 30 мас.%, предпочтительно в количестве по меньшей мере 50 мас.%, более предпочтительно в количестве от 70 до 90 мас.%, наиболее предпочтительно в количестве по меньшей мере 90 мас.% исходя из общей массы растительного вещества или экстракта), и диетические/фармацевтические композиции, содержащие их,
45 являются таким образом пригодными для лечения животных, включая человека.

В частности, животные-компаньоны (комнатные животные) и сельскохозяйственные животные могут находиться в состояниях, при которых необходимо усиление или улучшение нейротрансдукции. Подобные состояния могут
50 появляться, например, после поимки, или перевозки, или при содержании, когда у животных развиваются аналогичные расстройства и животные дистрессированы, или агрессивны, или демонстрируют стереотипное поведение или беспокойство и обсессивно-компульсивное поведение.

Таким образом, соединения общей формулы I с определениями X, R¹ и R² и предпочтениями, как дано выше, могут быть главным образом использованы в качестве антидепрессантов для животных, включая человека, предпочтительно для человека, животных-компаньонов (комнатных животных) и сельскохозяйственных животных.

В следующем варианте осуществления настоящего изобретения соединения общей формулы I с определениями X, R¹ и R² и предпочтениями, как дано выше, нашли применение в качестве улучшающего настроение средства вообще, а также для производства композиций для подобного применения (растительные вещества/экстракты; диетические/фармацевтические композиции). "Улучшающее настроение средство", или "активатор эмоционального здоровья", или "улучшающее жизнеспособность средство" означает, что настроение субъекта, которого лечили этим средством, улучшено, что самоуважение увеличено и/или что отрицательные мысли и/или отрицательное напряжение уменьшены/уменьшено. Это также означает, что эмоции сбалансированы и/или что общее, особенно психическое, здоровье и жизнеспособность улучшена или сохранена, а также что риск колебаний настроения уменьшен (или уменьшается) и что положительное настроение (или сохраняется) сохранено.

Соединения общей формулы I с определениями X, R¹ и R² и предпочтениями, как дано выше, также обычно могут быть использованы в качестве средства, уменьшающего беспокойство, и/или средства, уменьшающего обсессивно-компульсивное поведение, для животных, включая человека, предпочтительно для человека, домашних животных и сельскохозяйственных животных.

Средство, уменьшающее беспокойство, означает, что хроническое напряжение и тревожное беспокойство и напряжение облегчаются и ослабляются. Синдром сверхнастороженности, включая возбужденное состояние, мышечное напряжение и проблемы со сном, уменьшается. Социальные и другие фобии устраняются. Вообще, социальное окружение воспринимается менее угрожающим. Субъект является эмоционально расслабленным, чувствует улучшение настроения и получает удовольствие от общества и общения с другими людьми.

"Релаксант", или "улучшающее сон средство", или "успокаивающее средство при бессоннице" означает улучшенное наступление сна (уменьшение времени наступления сна, времени задержки до сна) и помощь субъекту легче погрузиться в сон, нормализовать характер сна или поддержать ненарушенный сон в течение ночи. Это также означает корректировать циркадный ритм, связанный с нарушениями сна вследствие десинхроноза или работы по сменам, и предотвращать и снимать симптомы, связанные с бессонницей, т.е. ухудшение когнитивной функции и памяти, психической и физической усталости, задумчивости, и улучшать общее качество жизни и жизненной энергии.

Кроме того, соединения общей формулы I с определениями X, R¹ и R² и предпочтениями, как дано выше, а также композиции, содержащие их эффективные дозы, являются пригодными для лечения, предотвращения и облегчения симптомов, связанных со стрессом; для лечения, предотвращения и облегчения симптомов, связанных с рабочей перегрузкой, изнеможением и/или истощением, для увеличения устойчивости или толерантности к стрессу и/или для поддержки и облегчения релаксации у нормальных здоровых индивидуумов, т.е. подобные композиции обладают действием, как "средства для преодоления стресса".

Кроме того, соединения общей формулы I с определениями X, R¹ и R² и

предпочтениями, как дано выше, а также композиции, содержащие их эффективные дозы, являются пригодными для лечения, предотвращения и облегчения беспокойства и обсессивно-компульсивного поведения у людей и животных.

Следующий вариант осуществления настоящего изобретения относится к применению соединения общей формулы I с определениями X, R¹ и R² и предпочтениями, как дано выше, и к применению композиций, содержащих их (растительные вещества/экстракты; диетические/фармацевтические композиции), в качестве "средств, улучшающих состояние", т.е. как средств для уменьшения раздражительности и утомляемости, для уменьшения, или предотвращения, или облегчения физической и психической усталости и для повышения энергии в более общих терминах, особенно для повышения выработки умственной энергии, у больных или нормальных здоровых индивидуумов. Кроме того, для улучшения когнитивной способности вообще, и особенно для сохранения или улучшения внимания и концентрации, памяти и способности к запоминанию, способности к обучению, языкового процессинга, способности решать проблему и интеллектуальной деятельности; для улучшения кратковременной памяти; для усиления умственной активности и остроты, способности концентрироваться; для усиления умственного внимания; для уменьшения психического утомления; для поддержания когнитивного здоровья, для сохранения сбалансированной когнитивной функции, для регулирования голода и насыщения, а также для регулирования моторики.

Настоящее изобретение относится не только к соединениям общей формулы I с определениями X, R¹ и R² и предпочтениями, как дано выше, и их композициям (т.е. смеси(ям) из) растительных экстрактов (особенно), содержащих их; диетическим/фармацевтическим композициям, содержащим их, для применения в качестве медикаментов, особенно для лечения расстройств, связанных с нарушенной нейротрансдукцией, а также к способам лечения самих подобных расстройств, как уже упоминалось выше.

В особенно предпочтительном варианте осуществления такого способа лечат домашних животных или сельскохозяйственных животных, расстройства которых связаны с содержанием, поимкой или перевозкой и которые могут проявляться в форме беспокойства или обсессивно-компульсивного поведения.

Для человека подходящая ежедневная дозировка соединения общей формулы I с определениями X, R¹ и R² и предпочтениями, как дано выше, для целей настоящего изобретения, может находиться в пределах от 0,001 мг на кг массы тела до приблизительно 20 мг на кг массы тела в день. Более предпочтительной является ежедневная дозировка от около 0,01 до около 10 мг на кг массы тела, и особенно предпочтительной является ежедневная дозировка от около 0,05 до 5,0 мг на кг массы тела. Количество растительного вещества или растительного экстракта, содержащего такое соединение общей формулы I, может быть вычислено соответственно.

В твердых единицах дозировки препаратов для человека соединение общей формулы I с определениями X, R¹ и R² и предпочтениями, как дано выше, соответствующим образом находится в количестве приблизительно от 0,1 мг до около 1000 мг, предпочтительно от около 1 мг до около 500 мг на единицу дозировки.

В диетических композициях, особенно в пище и напитках для человека, соединение общей формулы I с определениями X, R¹ и R² и предпочтениями, как дано выше, соответственно присутствует в количестве приблизительно от 0,0001 (1 мг/кг) до около 5 мас. % (50 г/кг), предпочтительно от около 0,001 % (10 мг/кг) до около 1 мас. % (10 г/кг), более предпочтительно от около 0,01 (100 мг/кг) до около 0,5 мас. % (5 г/кг)

исходя из общей массы продукта питания или напитка.

В пище и напитках в предпочтительном варианте осуществления изобретения количество соединения общей формулы I с определениями X, R¹ и R² составляет от 10 до 30 мг на порцию, т.е. 120 мг на кг пищи или напитка.

Для животных, исключая людей, подходящая ежедневная дозировка соединения общей формулы I с определениями X, R¹ и R² и предпочтениями, как дано выше, для целей настоящего изобретения, может составлять в пределах от 0,001 мг на кг массы тела до около 1000 мг на кг массы тела в день. Более предпочтительной является ежедневная дозировка приблизительно от 0,1 мг до 500 мг на кг массы тела, и особенно предпочтительной является ежедневная дозировка приблизительно от 1 мг до 100 мг на кг массы тела.

Для животных-компаньонов (домашних животных) пригодны те же самые ежедневные дозировки, как для человека.

Далее изобретение иллюстрируется следующими примерами.

Примеры

3-н-бутилфталид, использованный в экспериментах, описанных ниже, был получен от Advanced Synthesis, PO Box 437920, San Ysidro, CA 92173. Сенкиунолиды и книдилид были получены от AnalytiCon Discovery GmbH, Hermannswerder Haus 17, 14473 Потсдам, Германия, и лигустилид был синтезирован химиками DSM Nutritional Products Ltd., Kaiseraugst, Швейцария. Чистота всех продуктов была >95%.

Пример 1

Ингибирование поглощения серотонина и замещение меченого циталопрама соединениями формулы I

Линия клеток НЕК-293, стабильно экспрессирующих транспортер обратного захвата серотонина человека (hSERT), была получена от R. Blakely, Университет Вандербилта, США. Клетки выращивали по стандартной методике в среде Игла, модифицированной Дульбеко, закупленной в Biosconcept, Allschwil, Швейцария, содержащей 10% эмбриональной сыворотки крупного рогатого скота, пенициллин, стрептомицин, L-глутамин и антибиотик G418Ю, и пересеивали посредством трипсинизации. За один день до исследования клетки высевали в вышеуказанную среду. Непосредственно перед исследованием среду заменяли бикарбонатным буфером Krebs Ringers, купленным у Sigma Chemicals Ltd., с добавлением 35 мкМ паргилина, 2,2 мМ CaCl₂, 1 мМ аскорбиновой кислоты и 5 мМ N-2-гидроксиэтилпиперазин-N'-2-этансульфоновой кислоты (буфер, называемый "Hepes"). Поглощение серотонина клетками определяли посредством добавления меченого (3H) серотонина (Amersham Biosciences GE Healthcare, Slough, Великобритания) до концентрации 20 нМ и инкубирования в течение 30 минут при комнатной температуре. После удаления неключенной метки осторожной промывкой (три раза) с вышеуказанным буфером количество включенного серотонина определяли с помощью жидкостного сцинтилляционного счетчика.

Действие соединений формулы I на поглощение серотонина определяли посредством его включения в анализируемом образце в пределах концентраций между 0,03 и 100 мкМ в течение 10 минут до и во время добавления (3H) серотонина/циталопрама. Поглощение серотонина через транспортер ингибировалось лигустилидом, 3-бутилфталидом, сенкиунолидом А, сенкиунолидом С, сенкиунолидом В и книдилидом соответственно дозозависимым образом, со значениями IC₅₀, как показано в Таблице 2.

Таблица 2

Ингибирование поглощения серотонина в трансфицированных клетках НЕК-293 соединениями формулы I

Вещество	IC ₅₀ поглощения серотонина, меченого тритием
Лигустилид	20,4+/-5,8 мкМ (n=4)
3-н-бутилфталид	35,2+/-6,7 мкМ (n=3)
Сенкиунолид А	32,5+/-9,1 мкМ (n=2)
Сенкиунолид С	31,4+/-10,9 мкМ (n=2)
Сенкиунолид В	75,0+/-11,0 мкМ (n=2)
Книдилид	40,5+/-15,0 мкМ (n=3)
Экстракт сельдерея	99,2+/-5,8 мкг/мл (n=2)
Экстракт дикорастущего сельдерея	29,9+/-8,3 мкг/мл (n=2)

Так как эксперименты были выполнены дважды или больше (n), показано среднее значение +/- стандартная ошибка среднего (s.e.m.).

Пример 2

Ингибирование моноаминоксидазы соединениями формулы I

В качестве субстратов для ферментов моноаминоксидаз А (МАО-А) и моноаминоксидаз В (МАО-В) были использованы органические амины р-тирамин или бензил амин соответственно. Количество полученной в этой реакции H₂O₂ определяли посредством реакции с ванилиновой кислотой, катализированной пероксидазой хрена (HRP).

Реакции проводили в титрационных микропланшетах из полистирола. Ферменты МАО (окончательная концентрация 2 U/ml) смешивали или с р-тирамином (Sigma, окончательная концентрация 0,5 мМ) или бензиламином (Sigma, окончательная концентрация 0,5 мМ), по необходимости, и пигментообразующим раствором (содержащим ванилиновую кислоту (Fluka), 4-аминоантипирин (Fluka) и пероксидазу хрена (Sigma), окончательная концентрация 0,25 мМ, 0,125 мМ и 1 U/ml соответственно) в 0,2 М калий фосфатном буфере pH 7,6. Реакции отслеживались в титрационных микропланшетах ридера оптической плотности, например Spectramax M5 (Molecular Devices Corporation). Оптическую плотность измеряли при 495 нм каждые 15 секунд в течение 40 минут и начальные скорости реакции вычисляли посредством линейной регрессии с помощью SOFTmaxPro (Molecular Devices Corporation).

Действие лигустилида, 3-бутилфталида, сенкиунолида С и книдилида на моноаминоксидазные ферменты определяли посредством их включения в анализируемом образце в диапазоне концентраций между 0,03 и 100 мкМ в течение 10 минут до и во время инкубации с субстратом. Для того чтобы определить действие соединений на часть реакции, катализируемую HRP, фермент МАО заменяли H₂O₂ (Molecular Probes, окончательная концентрация 0,2 мМ). Трициклические дитерпены и их производные согласно формуле I дозозависимым образом ингибировали обе реакции, содержащие МАО-А и МАО-В, в то время как контрольная реакция не была затронута. Измеренные значения IC₅₀ при ингибировании активности моноаминоксидаз лигустилидом, 3-бутилфталидом, сенкиунолидом С и книдилидом соответственно показаны в Таблице 3.

Таблица 3

Ингибирование МАО-А и МАО-В соединениями формулы I

Вещество	IC ₅₀ [мкМ] для ингибирования МАО-А	IC ₅₀ [мкМ] для ингибирования МАО-В
Лигустилид	15,7+/-0,2 s.e.m. n=2	24,9+/-3,7 s.e.m. n=2
3-н-бутилфталид	8,1+/-1,2 s.e.m. n=2	56,1+/-10,2 s.e.m. n=2
Сенкиунолид С	2,72+/-0,16 s.e.m. n=2	2,14+/-0,24 s.e.m. n=2

Книдидилд	>100 мкМ n=2	108,8+/-17,7 s.e.m. n=2
-----------	--------------	-------------------------

Пример 3

Действие соединений формулы I в тесте первичного наблюдения (тест Ирвина) на мышах

Методом, с помощью которого определяли первую токсическую дозу, действующий диапазон доз и главные эффекты проверяемого (тестового) соединения на поведение и физиологическую функцию, был метод, описанный Irwin 1968 Psychopharmacology, 13:222-257.

Мышам вводили тестовое вещество (3-н-бутилфталид, лигустилид) и наблюдали за ними при одновременном сравнении с контрольной группой, которой был введен носитель (текст выполнен не в «слепых условиях»). 3 группы, подвергнутые обработке, сравнивали с тождественным контролем одновременно. Одновременно наблюдали за всеми животными в группе, подвергнутой обработке.

Изменения поведения, физиологические симптомы и симптомы нейротоксичности, диаметр зрачка и ректальную температуру регистрировали согласно сетке нормированного наблюдения, производной от наблюдения Ирвина, выше. Сетка включает следующие пункты: смертность*, судороги*, тремор*, Straub*, успокоение, возбуждение, ненормальная походка* («катание», хождение на цыпочках), прыжки*, нарушение двигательной координации*, корчи*, пилоэрекция*, стереотипии* (фыркание, жевание, движения головой), подергивания головой*, царапание*, дыхание*, агрессивность*, страх, реактивность на прикосновение, мышечный тонус, утрата установочного рефлекса, опущение века, пучеглазие, утрата захвата, акинезия, оцепенение, потеря тракции (вытяжения), утрата корнеального рефлекса, аналгезия, дефекация, слюноотделение, слезотечение, диаметр зрачка (Единица=1/45 мм) и ректальная температура.

Наблюдения выполняли через 15, 30, 60, 120 и 180 минут после введения тестового вещества и также через 24 часа. Симптомы, помеченные (*), наблюдали непрерывно от 0 до 15 минут после введения. Было взято 5 мышей на группу.

3-бутилфталид (чистота 98,5%) растворяли в 3% ДМСО, 3% Твин 80 в физиологическом растворе (0,9% мас./об. NaCl) и вводили мышам внутривентрально.

Результаты

3-н-бутилфталид

В дозе 100 мг/кг массы тела 3-н-бутилфталид показал незначительные седативные эффекты (у 5/5 мышей через 15 и 30 минут и у 2/5 через 60 минут) и пониженный мышечный тонус (у 5/5 мышей через 15 и 30 минут и у 3/5 через 60 минут).

В дозе 200 мг/кг массы тела он показал умеренные седативные эффекты (у 5/5 мышей через 60 и 120 минут), пониженный страх и пониженный мышечный тонус через 60 минут.

В дозе 300 мг/кг массы тела он показал заметное успокоение у 4/4 мышей через 15 минут и 30 минут, умеренное успокоение у 4/4 мышей через 60 минут и 120 минут и незначительное успокоение у 4/4 мышей через 180 минут.

3-бутилфталид в дозе 300 мг/кг также уменьшал страх и мышечный тонус через 120 мин.

В целом 3-бутилфталид показал дозозависимое успокоение, уменьшение страха и эффект мышечной релаксации.

Лигустилид (чистота 98,9%) в дозе 30 мг/кг вызывал незначительное успокоение у 3 мышей через 30 минут.

В дозе 100 мг/кг он вызывал незначительное успокоение у всех 5 мышей в пределах

от 15 до 30 минут и у 3 мышей через 60 минут; он снижал мышечный тонус у 2 мышей через 30 минут.

В дозе 200 мг/кг наблюдалось успокоение от незначительного до умеренного у всех 5 мышей в пределах от 15 до 120 минут и незначительное у 2 мышей через 180 минут; препарат снижал мышечный тонус у всех 5 мышей через 15 минут, у 4 мышей в пределах от 30 до 60 минут, у 2 мышей через 120 минут и у 1 мыши через 180 минут. В дозе 300 мг/кг успокоение было умеренным у всех 5 мышей в пределах от 15 до 60 минут и незначительным в пределах от 120 до 180 минут; он снижал мышечный тонус у 5 мышей в пределах от 15 до 30 минут, у 4 мышей в пределах от 60 до 120 минут и у 3 мышей через 180 минут.

В целом 3-бутилфталид и лигустилид показали дозозависимое успокоение, уменьшение страха и эффект мышечной релаксации.

Пример 4

Плавательный тест Порсолта с применением 3-н-бутилфталида и лигустилида "Поведенческий тест отчаяния" или "Тест принудительного плавания Порсолта" представляет собой утвержденную модель депрессии (см. T.Nagatsu 2004 NeuroToxicology, 25:11-20, and Porsolt et al. 1977, Arch. Int. Pharmacodyn., 229:327-336). Он реагирует на увеличение нейротрансмиссии некоторых нейромедиаторов, включая серотонин, дофамин и норадреналин.

Тест, который определяет антидепрессантную активность, был выполнен, как описано Porsolt et al. выше. Мыши, которых вынуждали плавать в ситуации, из которой они не могли спастись, быстро становились неподвижными.

Антидепрессанты уменьшают продолжительность неподвижности.

Мышей по отдельности помещали в цилиндр (высота=24 см, диаметр=13 см), содержащий 10 см воды (22°C), из которого они не могли убежать. Мышей помещали в воду на 6 минут и измеряли продолжительность неподвижности в течение последних 4 минут.

Было исследовано 10 мышей на каждую из четырех групп. Тест был выполнен вслепую, т.е. человек, проводивший эксперимент, не делал мышам инъекции и таким образом не знал, к какой из четырех групп относится каждая мышь.

3-н-бутилфталид (чистота 98,5%) оценивали в каждой из 3 доз: 10, 30 и 80 мг/кг массы тела, введенных внутрибрюшинно за 30 минут перед тестом, и сравнивали с контрольной группой. Вводимый таким образом 3-н-бутилфталид был растворен в физиологическом растворе, содержащем 3 мас.% ДМСО и 3 мас.% Твин® 80 (так называемого "носителя"). Контрольной группе внутрибрюшинно вводили носитель, состоящий из физиологического раствора, содержащего 3 мас.% ДМСО и 3 мас.% Твина® 80.

Результаты показаны в Таблице 4.

Уменьшение "времени неподвижности" при применении 3-н-бутилфталида			Таблица 4
Группа	Концентрация 3-н-бутилфталида [мг/кг массы тела]	Продолжительность неподвижности [секунды] ± Стандартная ошибка среднего	
Группа 1	0 (контрольная группа)	157,4±13,2	
Группа 2	10	132,4±9,3	
Группа 3	30	128,0±15,3	
Группа 4	80	129,0±15,4	

3-н-бутилфталид в пределах между 10 и 80 мг/кг показал тенденцию к уменьшению времени неподвижности приблизительно до 18%.

Таблица 5

Уменьшение "времени неподвижности" при применении лигустилида		
Группа	Концентрация лигустилида [мг/кг массы тела]	Продолжительность неподвижности [секунды] ± Стандартная ошибка среднего
Группа 1	0 (контрольная группа)	158,7±10,1
Группа 2	10	128,9±15,1
Группа 3	30	164,2±15,5
Группа 4	80	147,1±12,1

Лигустилид в дозе 10 мг/кг показал тенденцию к уменьшению времени неподвижности приблизительно до 18%, но не при более высоких дозах.

Пример 5

Тест «приподнятый крестообразный лабиринт» при применении 3-н-бутилфталида. Методом, который обнаруживает анксиолитическую активность, был метод, описанный Handley et al. 1984. (Naunyn-Schm Arch Pharm 387:1-5. Грызуны избегают открытых пространств (открытые рукава приподнятого крестообразного лабиринта). Анксиолитики увеличивают исследовательскую активность в открытых рукавах.

Лабиринт состоит из 4 рукавов равной длины и ширины (14×5 см), смонтированных в форме знака плюс (+). Два противоположных рукава загорожены стенками высотой 12 см (закрытые рукава). 2 других рукава не имеют стенок (открытые рукава). Лабиринт поднят выше пола на 56 см. Мышь помещают в центр лабиринта (в центр плюса) и оставляют для исследования в течение 5 минут. Регистрируют количество входов в открытые и закрытые рукава и время, проведенное в открытых рукавах. На группу исследовали 10 мышей. Тест был выполнен «вслепую».

3-н-бутилфталид был проверен в дозах 10, 30 и 80 мг/кг массы тела.

Результаты показаны в Таблице 6.

Таблица 6

Обработка (мг/кг) р.о. - 24 час, 5 час и 1 час до теста	Открытый рукав Количество входов		Открытый рукав Проведенное время (сек)	
	Среднее число ± sem	% изменения	Среднее число ± sem	% изменения
Носитель	2,4±0.5	-	18,2±4.9	-
3-н-бутилфталид (10)	3,5±0.7	+46%	24,3±4.6	+34%
3-н-бутилфталид (30)	3,1±0.5	+29%	23,0±3.8	+26%
3-н-бутилфталид (80)	3,0±0.8	+25%	26,4±5.3	+45%

3-н-бутилфталид продемонстрировал тенденцию к умеренному увеличению количества входов и времени, проведенного в открытом рукаве. Он не влиял на входы в закрытый рукав. Таким образом, 3-н-бутилфталид обладает умеренной анксиолитической активностью.

Пример 6

Тест «зарывания шаров» в качестве теста на беспокойство или обсессивно-компульсивное поведение

Масляный экстракт из семян сельдерея, богатый фталидами, был испытан в тесте зарывания шаров. Неочищенный экстракт масла из семян сельдерея пахучего (*Apium graveolens*), полученный с помощью сверхкритической флюидной CO₂ экстракции из семян, был приобретен у Guanzhou Honsea Sunshine Bio Science & Technology, Гуанчжоу, 510620, Китайская Народная Республика. Этот экстракт (66,15 г) перегоняли в течение около 2 часов в ~30-сантиметровой установке Кугельнора при температуре 125°C, под давлением 0,02 мбар. Дистиллят содержал 18,12% бутилфталида, 0,87% бутилиденфталида, 35,37% сенкиунолида, 20,99% седанолида,

2,23% С16-жирной кислоты и 3,14% олеиновой кислоты исходя из общей массы масляного экстракта из семян сельдерея.

Поведение "защитного зарывания" было продемонстрировано крысами, зарывающими вредные объекты, такие как поилки, наполненные жидкостью с неприятным вкусом (Wilkie et al., 1979 J Exp Anal Behav. 31:299-306) или продуктами, вызывающими шок (Pinel et al., 1978, J Comp and Physiol Psych 92:708-712).

Сообщается, что поведение «защитного зарывания» мышей является чувствительным к ряду легких (например, диазепаму) и сильных (например, галоперидолу) транквилизаторов (Broekkamp et al., 1986 Eur J Pharmacol. 126:223-229), в добавление к SSRI (например, флувоксамину, флуоксетину, циталопраму), трициклическим антидепрессантам (например, имипрамину, дезипрамину) и селективным ингибиторам поглощения норэпинефрина (например, ребоксетину), в дозах, которые не вызывают седативного эффекта. Модель может отражать или поведение, подобное беспокойству, или обсессивно-компульсивное поведение (см. De Boer et al. 2003 Eur J Pharmacol 463:145-161).

Тест «защитного зарывания» был выполнен в клетках Типа II (16×22 см), которые были покрыты нормальным подстилочным материалом для грызунов до глубины 4 см, причем подстилку осторожно выравнивали вручную, для того чтобы обеспечить однородную поверхность. На поверхности подстилки помещали двенадцать стеклянных шаров, конфигурация 3×4, расположенных с равными интервалами.

В начале теста мышей по отдельности помещали в испытательные клетки и оставляли для исследования в течение 30 мин. В конце теста мышей удаляли из клеток, и подсчитывали количество шаров, которые были зарыты (т.е. по меньшей мере, на 2/3 покрытые подстилкой).

Перед тестированием следующих животных приготавливали свежие клетки и подстилку.

Масляный экстракт из семян сельдерея сравнивали после субхронического орального введения в дозах 50, 100, 200, 300 мг/кг с флуоксетином в дозе 10 мг/кг в качестве эталонного вещества и кукурузным маслом в качестве носителя. Масляный экстракт из семян сельдерея, флуоксетин и носитель вводили орально через зонд за 24, -5, -1 час перед тестом.

После каждой дозы мышей возвращали в домашние клетки до следующей дозы или начала теста.

Результаты

Эффекты масляного экстракта из семян сельдерея (<i>Apium graveolens</i>) и флуоксетина в тесте «защитного зарывания» на мышах		Таблица 7
Обработка (мг/кг) р.о., -24, -5, -1 час	Тест «защитного зарывания»	
	% зарытых шаров	
<i>Apium graveolens</i> (50)	-16%	
<i>Apium graveolens</i> (100)	-4%	
<i>Apium graveolens</i> (200)	-45%	
<i>Apium graveolens</i> (300)	-37%	
Флуоксетин (10)	-78%	

Масляный экстракт из семян сельдерея продемонстрировал тенденцию к уменьшению числа зарытых шаров по сравнению с контролем при введении носителя. Эффект составлял приблизительно половину от эффекта селективного ингибитора обратного захвата серотонина флуоксетина.

Пример 7

Ингибирование поглощения дофамина соединениями формулы I

Действия некоторых нейромедиаторов, включая дофамин, регулируются посредством их быстрого поглощения и устранения из синаптических соединений плазматическими мембранными транспортными белками. Транспортер дофамина в центральных дофаминэргических нейронах является ответственным за возврат вплоть до 90% высвобожденного медиатора. Транспортеры моноаминов представляют собой высокоаффинные мишени для ряда психотропных препаратов, таких как кокаин, амфетамин и антидепрессанты. Блокируя транспортеры и в результате предотвращая нейронное поглощение, эти препараты повышают уровни концентраций внеклеточных нейромедиаторов и в центральной и в периферической нервной системе, способствуя их поведенческим и спонтанным эффектам.

Клетки CHO-Ki/hDAT, экспрессирующие человеческий транспортер дофамина (hDAT), были высеяны перед исследованием. Клетки (2×10^5 /мл) инкубировали с соединением общей формулы I (3-н-бутилфталид) и/или носителем в модифицированном Трис-HEPES буфере при pH 7,1 при 25°C в течение 20 минут перед добавлением 50 нМ [3 H]дофамина на 10 минут. Специфический сигнал определяли в присутствии 10 мкМ номифенсина. Затем клетки солибилизировали с 1% SDS лизирующим буфером. Уменьшение поглощения [3 H]дофамина до 50 процентов или больше ($\geq 50\%$) относительно контролей с введением носителя указывает на значительную ингибиторную активность. Соединения подвергали скринингу при 10; 1; 0,1; 0,01 и 0,001 мкМ. Те же самые концентрации были одновременно применены к отдельной группе необработанных клеток и оценены на возможную цитотоксичность, связанную с препаратом, только если наблюдалось значительное ингибирование поглощения.

Соединение	IC ₅₀
*Номифенсин	11 нМ
3-н-бутилфталид	22,0 мкМ

*Указывает использованное стандартное эталонное вещество

Ссылки:

Giros, 1992 Mol. Pharmacol. 42:383-390, 1992.
 Pristupa, et al. 1994. Mol. Pharmacol. 45:125-135.

Пример 8

Ингибирование поглощения норэпинефрина соединениями формулы I

Действия некоторых нейромедиаторов, включая норэпинефрин, регулируются посредством их быстрого поглощения и устранения из синаптических соединений плазматическими мембранными транспортными белками. Транспортер норэпинефрина в центральных адренергических нейронах является ответственным за возврат вплоть до 90% высвобожденного медиатора. Транспортеры моноаминов представляют собой высокоаффинные мишени для ряда психотропных препаратов, таких как кокаин, амфетамин и антидепрессанты. Блокируя транспортеры и в результате предотвращая нейронное поглощение, эти препараты повышают уровни концентраций внеклеточных нейромедиаторов и в центральной и в периферической нервной системе, способствуя их поведенческим и спонтанным эффектам.

Устойчиво экспрессирующие человеческий рекомбинантный транспортер норэпинефрина клетки MDCK почки собаки высевают за день перед исследованием. Клетки (2×10^5 /мл) предварительно инкубировали с соединением формулы I (3-н-бутилфталид) и/или носителем в модифицированном буфере Трис-HEPES при pH 7,1

при 25°C в течение 20 минут, затем добавили 25 нМ [³H]норэпинефрина для инкубации в течение 10 минут. Затем клетки в лунке дважды промывали, солубилизировали с 1% SDS лизирующим буфером и лизат обсчитывали для того, чтобы определить поглощение [³H]норэпинефрина. Специфический сигнал определяли в присутствии 10 мкМ десипрамина. Уменьшение поглощения [³H]норэпинефрина до 50 процентов или больше ($\geq 50\%$) относительно контроля с носителем указывает на значительную ингибиторную активность. Соединения подвергали скринингу при 10; 1; 0,1; 0,01 и 0,001 мкМ. Те же самые концентрации были одновременно применены к отдельной группе необработанных клеток и оценены на возможную цитотоксичность, связанную с препаратом, только если наблюдалось значительное ингибирование поглощения.

Эталонные данные:	
Ингибитор	IC ₅₀
*Десипрамин	1,9 нМ
3-н-бутилфталид	23,7 мкМ
*Указывает использованное стандартное эталонное вещество	
♦Эксперимент был выполнен дважды	

Ссылка:

Galliet et al. 1995. J. Exp. Biol. 198:2197-2212.

Пример 9

Приготовление мягкой желатиновой капсулы

Может быть приготовлена мягкая желатиновая капсула (500 мг), содержащая следующие ингредиенты:

Ингредиент	Количество на капсулу
Масляный экстракт из семян сельдерея	500 мг
Лецитин	50 мг
Масло соевых бобов	250 мг

Здоровому человеку для лечения умеренной хронической дистимии могут быть назначены две капсулы в день в течение 3 месяцев.

Пример 10

Приготовление мягкой желатиновой капсулы

Может быть приготовлена мягкая желатиновая капсула (600 мг), содержащая следующие ингредиенты:

Ингредиент	Количество на капсулу
Масляный экстракт из семян сельдерея	200 мг
Масло энотеры (ослиника двухлетнего)	300 мг
Витамин В ₆	100 мг

Для лечения предменструального синдрома и предменструального дисфорического расстройства можно применять одну капсулу в день предпочтительно во второй половине менструального цикла.

Пример 11

Приготовление таблетки

Может быть приготовлена таблетка 400 мг, содержащая следующие ингредиенты:

Ингредиент	Количество на таблетку
3-н-бутилфталид	100 мг
Стандартизованный экстракт пассифлоры	150 мг

Экстракт зеленого чая, например TEAVIGO® от DSM Nutritional Products, Kaiseraugst, Швейцария	150 мг
--	--------

Для общего здоровья, активизации и облегчения стресса можно применять одну таблетку дважды в день в течение 3 месяцев.

Пример 12

Приготовление растворимого, ароматного безалкогольного напитка

Ингредиент	Количество [г]
3-н-бутилфталид	0,9
Сахароза, тонкий порошок	922,7
Аскорбиновая кислота, тонкий порошок	2,0
Лимонная кислота, безводный порошок	55,0
Лимонный ароматизатор	8,0
Тринарий цитрат, безводный порошок	6,0
Трикальций фосфат	5,0
β-Каротин 1% CWS от DNP AG, Kaiseraugst, Швейцария	0,4
Общее количество	1000

Все ингредиенты смешивают и просеивают через сито 500 мкм. Полученный порошок помещают в подходящий контейнер и смешивают с помощью турбулентной мешалки в течение, по меньшей мере, 20 минут. Для приготовления напитка берется 125 г полученного смешанного порошка и заливается одним литром воды до получения напитка.

Готовый к питью безалкогольный напиток содержит ~30 мг 3-н-бутилфталид на порцию (250 мл).

В качестве подкрепляющего средства и для общего здоровья можно выпивать 2 порции в день (240 мл).

Пример 13

Приготовление обогащенного, не подвергнутого тепловой обработке, зернового концентрата

Ингредиент	Количество [г]
3-н-бутилфталид	0,95
Сахар	114,55
Вода	54,0
Соль	1,5
Сироп глюкозы	130,0
Сироп инвертного сахара	95,0
Сироп сорбита	35,0
Масло ядра кокосового ореха	60,0
Жир для выпечки	40,0
Лецитин	1,5
Отвержденное пальмовое масло	2,5
Высушенное и порезанное яблоко	63,0
Кукурузные хлопья	100,0
Рисовые чипсы	120,0
Пшеничные чипсы	90,0
Обжаренный фундук	40,0
Сухое обезжиренное молоко	45,0
Апельсиновый ароматизатор 74863-33	2,0
Лимонная кислота	5,0
Общее количество	1000

3-н-бутилфталид предварительно смешивают с сухим обезжиренным молоком и

помещают в планетарный смеситель. Добавляют кукурузные хлопья и рисовые чипсы, и все осторожно перемешивается. Затем добавляют высушенные и порезанные яблоки. В первом сосуде для варки пищи смешивают сахар, воду и соль в количествах, приведенных выше (раствор 1). Во втором сосуде смешивают глюкозу, инвертный сироп и сироп сорбита в количествах, приведенных выше (раствор 2). Смесь жира для выпечки, масла ядра кокосового ореха, лецитина и эмульгирующего вещества представляет собой жировую фазу. Раствор 1 нагревают до 110°C. Раствор 2 нагревают до 113°C и затем охлаждают в холодной водяной бане. Потом растворы 1 и 2 соединяют. Жировую фазу растапливают при 75°C на водяной бане. Жировую фазу добавляют к комбинированной смеси раствора 1 и 2. Апельсиновый ароматизатор и лимонную кислоту добавляют к жидкой сахарно-жировой смеси. Жидкую массу добавляют к сухим ингредиентам и хорошо перемешивают в планетарной мешалке. Массу помещают на разделочную доску и раскатывают до необходимой толщины. Массу охлаждают до комнатной температуры и режут на куски. Не подвергнутый термической обработке брикетированный зерновой концентрат содержит ~25 мг орегано экстракта на порцию (30 г). Для общего здоровья и активизации можно съедать 1-2 зерновых «брусков» в день.

Пример 14

Сухой корм для собак, содержащий 3-н-бутилфталид или лигустилид для облегчения стресса и восстановления собаки

Коммерческий основной корм для собак (например, Mera Dog "Brocken", MERA-Tiernahrung GmbH, Marienstraße 80-84, D-47625 Kevelaer-Wetten, Германия) обрызгивают раствором 3-н-бутилфталида или лигустилида в количестве, достаточном для введения субъекту ежедневной дозы 50 мг 3-н-бутилфталида или лигустилида на кг массы тела. Пищевую композицию высушивают до содержания сухой массы около 90% от массы. Для средней собаки с массой тела 10 кг, съедающей приблизительно 200 г сухого корма в день, пища для собак содержит приблизительно 2500 мг 3-н-бутилфталида или лигустилида на кг пищи. Для более тяжелых собак пищевая смесь готовится соответственно.

Пример 15

Сухой корм для кошек, содержащий 3-н-бутилфталид или лигустилид

Коммерческий основной корм для кошек (например, Happy Cat "Adult", Tierfeinnahrung, Südliche Hauptstraße 38, D-86517 Wehringen, Германия) смешивают с раствором 3-н-бутилфталида или лигустилида в количестве, достаточном для введения субъекту ежедневной дозы 100 мг 3-н-бутилфталида или лигустилида на кг массы тела. Для средней кошки с массой тела около 5 кг, съедающей приблизительно 400 г сухого корма в день, кошачий корм содержит 1250 мг/кг.

Пример 16

«Угощения» для собак, содержащие 3-н-бутилфталид или лигустилид

Коммерческие «угощения» для собак (например, Mera Dog "Biscuit" для собак, как предоставляемый Mera Tiernahrung GmbH, Marienstrasse 80-84, 47625 Kevelaer-Wetten, Германия) обрызгивают раствором 3-н-бутилфталида или лигустилида в количестве, достаточном для введения в «угощения» 5-50 мг 3-н-бутилфталида или лигустилида на грамм «угощений». Пищевую композицию высушивают до содержания сухой массы 90% от массы.

Пример 17

Коммерческие «угощения» для кошек, содержащие 3-н-бутилфталид или лигустилид
Коммерческие «угощения» для кошек (например, Whiskas Dentabits для кошек, как

предоставляемый Whiskas, Masterfoods GmbH, Eitzer Str. 215, 27283 Verden/Aller, Germany) обрызгивают раствором 3-н-бутилфталида или лигустилида в количестве, достаточном для введения в «угощения» 5-50 мг 3-н-бутилфталида или лигустилида на грамм «угощений». Пищевую композицию высушивают до содержания сухой массы 90% от массы.

Формула изобретения

1. Диетическая или фармацевтическая композиция, содержащая лигустилид, для применения в способе лечения или профилактики депрессии, генерализованных тревожных расстройств, дисфории, обсессивно-компульсивного поведения, и расстройства настроения.

2. Композиция по п.1, которая существует в виде пищи в твердой или жидкой форме, такой как супы или молочные продукты, в виде обогащенной пищи, такой как брикетированные зерновые концентраты, хлебобулочные изделия, такие как торты и булочки, в форме диетических добавок, таких как таблетки, пилюли, гранулы, драже, капсулы и шипучие составы, в виде неалкогольных напитков, таких как безалкогольные напитки, спортивные напитки, фруктовые соки, лимонады, чай и напитки на основе молока.

3. Композиция по п.1 или 2, которую используют у животных.

4. Нетерапевтическое применение диетической композиции, содержащей лигустилид, как средства, улучшающего настроение/жизнеспособность; средства для преодоления стресса; средства, уменьшающего беспокойство; средства для уменьшения напряжения, уныния, несчастья, недовольства или раздражительности; или для нормализации и сохранения циркадных ритмов, или для облегчения или предотвращения симптомов, связанных с нарушенными циркадными ритмами, которые вызваны дальними полетами (расстройство биоритмов в связи с перелетом через несколько часовых поясов) или работой по сменам.

5. Применение по п.4, где композиция существует в виде пищи в твердой или жидкой форме, такой как супы или молочные продукты, в виде обогащенной пищи, такой как брикетированные зерновые концентраты, хлебобулочные изделия, такие как торты и булочки, в форме диетических добавок, таких как таблетки, пилюли, гранулы, драже, капсулы и шипучие составы, в виде неалкогольных напитков, таких как безалкогольные напитки, спортивные напитки, фруктовые соки, лимонады, чай и напитки на основе молока.

6. Применение по п.4 или 5 для использования у животных.