



(51) МПК
A61K 31/122 (2006.01)
A61P 25/22 (2006.01)
A23L 1/30 (2006.01)
A23L 1/302 (2006.01)

**ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
 ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(21)(22) Заявка: **2009134848/15**, **27.03.2008**

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
27.03.2008

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:
05.04.2007 JP 2007-099323

(43) Дата публикации заявки: **27.03.2011** Бюл. № 9

(45) Опубликовано: **10.04.2012** Бюл. № 10

(56) Список документов, цитированных в отчете о поиске: **Sarkisova KYu et al. Prophylactic actions of the antioxidant agent AEKOL on behavioral (psychoemotional) disturbances induced by chronic stress in rats. Neurosci Behav Physiol. 2001 Sep-Oct;31(5):503-8. Реферат [он-лайн] [найдено 2011-04-20] Найдено из базы данных PubMed PMID: 11693474 Airapetiants MG et al. [A trial of the use of aekol in (см. прод.)**

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на национальной фазе: **18.09.2009**

(86) Заявка РСТ:
JP 2008/000770 (27.03.2008)

(87) Публикация заявки РСТ:
WO 2008/126367 (23.10.2008)

Адрес для переписки:
101000, Москва, а/я 852, Н.В.Николаевой

(72) Автор(ы):

**САТО Гоширо (JP),
 КАМО Шуичи (JP),
 КАЦАХАРА Руми (JP)**

(73) Патентообладатель(и):

Й-ОИЛ МИЛЛС, ИНЦ. (JP)

RU 2 446 793 C2

RU 2 446 793 C2

(54) ТРАНКВИЛИЗАТОР И ФУНКЦИОНАЛЬНЫЙ ПРОДУКТ ПИТАНИЯ

(57) Реферат:

Предложены средство от тревоги и/или депрессии, в состав которого входит витамин К₂ в интервале от 10 мкг до 100 мг в качестве активного компонента, пищевая добавка того же назначения, и соответствующий способ лечения. Показано, что витамин К₂

(предпочтительно - менахинон-4 и/или менахинон-7) безопасен для использования в течение длительного времени и обладает транквилизирующим действием, в частности успокаивающим, антидепрессивным и антистрессовым действием. 3 н. и 1 з.п. ф-лы, 2 ил.

(56) (продолжение):

preventing psychoautonomic disorders]. Zh Vyssh Nerv Deiat Im I P Pavlova. 2000 Jan-Feb;50(1):142-5. Реферат [он-лайн] [найдено 2011-04-20] Найдено из базы данных PubMed PMID: 10750199.

МАШКОВСКИЙ М.Д. Лекарственные средства.- М.: Медицина, 1993, 12 изд., т.2, с.36-38, 53-54, т.1, с.86-88. Статья "menatetronone" RN: 863-61-6 Data introduced Juli 31,1981 Реферат [он-лайн] [найдено 2011-04-22] Найдено из базы данных PubMed (MeSH result). Статья «менахинон-7» - из статьи "vitamin МК 7" RN: 2124 -57-4 Data introduced February 28,1990.Реферат [он-лайн] [найдено 2011-04-22] Найдено из базы данных PubMed (MeSH result). WO 02/47493 A2, 20.06.2002. US 2002/0025983 A1, 28.02.2002. US 2006/0058398 A1, 16.03.2006. WO 2006/005185 A1, 19.01.2006.

R U 2 4 4 6 7 9 3 C 2

R U 2 4 4 6 7 9 3 C 2



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(51) Int. Cl.
A61K 31/122 (2006.01)
A61P 25/22 (2006.01)
A23L 1/30 (2006.01)
A23L 1/302 (2006.01)

(12) **ABSTRACT OF INVENTION**

(21)(22) Application: **2009134848/15, 27.03.2008**

(24) Effective date for property rights:
27.03.2008

Priority:

(30) Priority:
05.04.2007 JP 2007-099323

(43) Application published: **27.03.2011 Bull. 9**

(45) Date of publication: **10.04.2012 Bull. 10**

(85) Commencement of national phase: **18.09.2009**

(86) PCT application:
JP 2008/000770 (27.03.2008)

(87) PCT publication:
WO 2008/126367 (23.10.2008)

Mail address:
101000, Moskva, a/ja 852, N.V.Nikolaevoj

(72) Inventor(s):

**SATO Toshiro (JP),
KAMO Shuichi (JP),
KAShchAKhARA Rumi (JP)**

(73) Proprietor(s):

J-OIL MILLS, INTs. (JP)

(54) **TRANQUILLISER AND FUNCTIONAL FOODSTUFF**

(57) Abstract:

FIELD: medicine, pharmaceuticals.
SUBSTANCE: there are offered an anxiolytic and/or antidepressant drug which contains vitamin K₂ in the amount of 10 mcg to 100 mcg as an active component, a food additive for the same application and an appropriate method of treating.

EFFECT: vitamin K₂ (preferentially - menaquinone-4 and/or menaquinone-7) is safe to use for a long period of time and shows tranquilising action, particularly bland, antidepressant and antistress action.

4 cl, 2 dwg

R U 2 4 4 6 7 9 3 C 2

R U 2 4 4 6 7 9 3 C 2

Область техники изобретения

[0001] Изобретение относится к транквилизатору и содержащим его функциональным продуктам питания. Более конкретно, это изобретение относится к безопасному транквилизатору пищевого происхождения и содержащему его функциональному продукту питания.

Уровень техники

[0002] Рост психических расстройств, таких как депрессия, состояние беспокойства, нарушение вегетативной регуляции и тому подобное, вызываемых чрезмерным напряжением в связи с физической или душевной болью, превратился в серьезную проблему. Для ее решения разработаны и используются многочисленные антидепрессанты и успокаивающие вещества, содержащие в качестве активного компонента химические вещества. В то же время известно также, что традиционные лекарственные препараты оказывают побочное действие, вызывают зависимость и тому подобное.

[0003] В связи с этим желательно разработать безопасный компонент пищевого происхождения. К продуктам питания и пищевым ингредиентам, которые, как известно, обладают антидепрессивным и успокаивающим действием, относятся ГАВА (ГАМК), женьшень, зверобой и экстракт *Arosupum venetum*. Примерами продуктов питания и пищевых ингредиентов, которые, как известно, обладают антистрессовым действием, являются теанин, соевый пептид, полифенол какао, гриб мацутакэ и *Grifola frondosa* (Беспатентный документ 1). Однако эффект от их применения оказывается весьма умеренным.

Беспатентный документ 1: Разработка и перспективы антистрессовых продуктов питания. Под руководством Хидэхико Йокосэ, СМС Publishing CO., LTD (2006).

Описание изобретения

[0004] В то время как создание безопасного пищевого ингредиента или питательного вещества, широко используемого в качестве продукта питания и обладающего транквилизирующим действием, например снимающего состояние беспокойства, оказывающего антидепрессивное и антистрессовое действие, является желательным, подобные пищевые ингредиенты в настоящее время неизвестны. В этих условиях цель настоящего изобретения заключается в создании вещества, обладающего существенным транквилизирующим действием и полученного из безопасного пищевого ингредиента, в течение длительного времени используемого в качестве продукта питания.

[0005] Авторы изобретения обнаружили, что витамин К1 и витамин К2, полученные из продуктов питания, превращаются в тканях организма в менахинон-4 (МК-4). Авторы изобретения постарались прояснить функцию витамина К в мозгу на основе данных, свидетельствующих об исключительно высокой концентрации МК-4 в мозгу. В результате проведенных исследований авторы изобретения установили, что витамин К оказывает транквилизирующее действие, в частности снимает состояние беспокойства, обладает антидепрессивным и антистрессовым действием, и достигли цели этого изобретения. Другими словами, это изобретение представляет собой транквилизатор, содержащий витамин К.

[0006] В представленном описании термин "транквилизатор" используется в качестве родового понятия для успокаивающего вещества, антидепрессанта, антистрессового вещества и тому подобного.

[0007] Известная на данный момент функция витамина К ограничивается его предположительным участием в накоплении сфинголипидов (Carrie, I. et al. / Кэрри и

др. (2004) J. Nutr. 134, 167-172) и метаболизме сульфатидов (Denisova, NA & Booth/Денисова и Бут, SL (2005) Nutr. Rev. 63, 111-121) и пока до конца не выяснена. Соответственно, несмотря на предположение об участии витамина К в осуществлении ряда физиологических функций мозга, до сих пор не высказывались гипотезы о том, что прием витамина К живыми существами, в том числе людьми, оказывает транквилизирующее действие.

[0008] Витамин К включает витамин К1, генерируемый растениями, витамин К2, генерируемый микроорганизмами, и витамин К3, представляющий собой синтетическое вещество. Далее витамин К2 делится на МК-4 - МК-15 в зависимости от длины изопреноидной боковой цепи. Поскольку витамин К превращается в организме в МК-4, как описано выше, витамин К1 или витамин К2 могут использоваться как витамин К в качестве лекарственного средства, описанного в этом изобретении. Предпочтительнее использовать витамин К2, обладающий более высокой физиологической активностью, и еще более предпочтительным является использование менахинона-4 и/или менахинона-7.

[0009] Кроме того, это изобретение представляет собой пищевую добавку, лечебный продукт питания или функциональный продукт питания, содержащий данный транквилизатор.

[0010] Успокаивающее вещество, содержащее витамин К в качестве активного компонента в соответствии с настоящим изобретением, представляет собой транквилизатор, исключительно безопасный для человеческого организма. В то время как суточная потребность человеческого организма в витамине К составляет 55-80 мкг (согласно Рекомендованному пищевому рациону Японии, 2005), допустимый верхний уровень приема К не установлен. Исходя из этого можно сказать, что витамин К является безопасным веществом. В связи с этим транквилизатор, описанный в этом изобретении, превосходит по безопасности известные традиционные вещества, снимающие состояние беспокойства, антидепрессанты и антистрессовые вещества.

[0011] Транквилизатор, описанный в этом изобретении, имеет также преимущество в том, что касается длительности действия, поскольку витамин К, растворимый в жирах, легче накапливается в организме, чем традиционные вещества, снимающие состояние беспокойства, антидепрессанты и антистрессовые вещества.

[0012] Кроме того, транквилизатор, описанный в этом изобретении, предназначен для профилактики таких заболеваний, как депрессия, поскольку он исключительно удобен для ежесуточного приема в качестве функционального продукта питания и лечебного продукта питания.

Краткое описание чертежей

[0013] На фиг.1 показано изменение веса мышей в группах, принимавших витамин К, описанный в этом изобретении, и в контрольной группе (контрольная группа, принимавшая носитель), взятой в качестве сравнительного примера, за неделю, в течение которой мышам давали вещество. Данные представлены в виде среднего значения \pm стандартное отклонение для 10 мышей. В результате анализа полученных значений по методу Стьюдента в контрольной группе и в группах «менахинон-4» или «менахинон-7» существенного различия не обнаружено.

На фиг.2 показан график времени акинеза, индуцированного реакцией страха (через каждые 60 секунд), для мышей в группах, принимавших витамин К, описанный в этом изобретении, и в контрольной группе, взятой в качестве сравнительного примера. Данные представлены в виде среднего значения \pm стандартное отклонение для 10

мышей. В результате двухфакторного анализа дисперсии обнаружено существенное уменьшение времени акинеза в группе «менахинон-4» и «менахинон-7» по сравнению с контрольной группой, причем уровень значимости составляет $P < 0,01$ и $P < 0,05$ соответственно.

5 Подробное описание предпочтительного воплощения

[0014] Ниже подробно описывается один пример воплощения транквилизатора, описанного в этом изобретении. Во-первых, витамин К, пригодный для получения транквилизатора, описанного в этом изобретении, включает витамины от К1 до К3. Витамин К1 в большом количестве содержится в зеленых и желтых овощах, бобах, растительном масле, морских водорослях, рыбопродуктах и т.д. Витамин К1, представляющий собой светло-желтое жирорастворимое масло, устойчив к действию тепла, но неустойчив к действию света. Витамин К1 может существовать в форме оксида.

15 [0015] Витамин К1 экстрагируется с последующей очисткой с помощью известного метода (например, выложенный Японский патент №5-155803) из Японского базилика, периллы, молохеи, петрушки, *garland chrysanthemum*, Японской горчицы шпинатной, шпината, Японского воскоцветника, люцерны, листьев лесного ореха, листьев каштана, молодых побегов ячменя, молодых побегов овса, капусты, брокколи, цветной капусты, помидоров, растительного масла (например, соевого масла, рапсового масла, кунжутного масла, орехового масла, кукурузного масла, сафлорового масла, подсолнечного масла, рисового масла и оливкового масла) и тому подобных продуктов. Витамин К1 получают также синтетическим путем. Коммерчески доступный витамин К1 также может использоваться для целей изобретения без ограничений.

[0016] Витамин К2 включает гомологи от менахинона-15 (МК-15) до менахинона-4 (МК-4) в зависимости от длины боковой изопреноидной цепи, присоединенной к нафтахиноновому «скелету». Витамин К2 генерируется микроорганизмами и содержится в больших количествах в ферментированных соевых бобах и молочных продуктах, таких как сыры. Например, менахиноны от МК-6 до МК-9 содержатся в сырах, а МК-7 в больших количествах содержится в ферментированных соевых бобах. Кроме того, витамин К2 также вырабатывается бактериями кишечного тракта.

35 [0017] Витамин К2 генерируется при ферментации микроорганизмами, такими как *bacillus natto*, в соответствии с методами, описанными, например, в Японских выложенных патентах №№08-073396, 11-92414, 10-295393 и 2001-136959. Коммерчески доступный витамин К1 также может использоваться для целей изобретения без ограничений.

40 [0018] Известно, что боковые цепи витамина К1 или К2, полученного из продуктов питания, отделяются в организме, в результате чего К1 или К2 превращается в геранильную группу и в дальнейшем - в МК-4. В связи с этим полагают, что МК-4 оказывает прямое действие, отличное от γ -карбокислирования витамин К-зависимого белка, и в связи с этим МК-4 называют также активным витамином К. Кроме того, известно, что количество МК-4 в мозгу увеличивается в более существенной степени, если использовать МК-7, получаемый из ферментированных соевых бобов, а не непосредственно МК-4 (Rumi Ozaki et al./Руми Одзаки и др. (2006), *Vitamins*, 80, 203).

45 [0019] Витамин К3 представляет собой синтетическое соединение. Когда витамин К3 принимают в больших количествах, наблюдаются побочные эффекты. В связи с этим предпочтительно использовать витамин К1, экстрагированный с последующей очисткой из овощей, и витамин К2, экстрагированный из веществ, ферментированных

с помощью *Bacillus natto* и тому подобных микроорганизмов, поскольку, как показывает опыт употребления их в пищу, они являются более безопасными. Более предпочтительно использование витамина К₂, так как его можно без труда производить при небольших затратах. Независимое или совместное использование менахинона-4 (МК-4) и менахинона-7 (МК-7), испытанных в качестве пищевых продуктов, особенно желательно.

[0020] Помимо витамина К в качестве основного компонента, к транквилизатору, описанному в этом изобретении, могут быть добавлены один или больше пищевых ингредиентов или видов трав, антидепрессивное и антистрессовое действие которых широко известно.

[0021] Помимо витамина К в качестве основного компонента и пищевого ингредиента и травы, обладающих соответствующим антидепрессивным и антистрессовым действием, к транквилизатору, описанному в этом изобретении, могут быть добавлены фармакологически доступная среда, вспомогательное вещество и тому подобные вещества, если они не подавляют полезное действие изобретения.

[0022] Среди примеров указанных сред: носители или вспомогательные вещества, такие как лактоза, сахароза, фруктоза, глюкоза, гидрат глюкозы, белый мягкий сахар, очищенная сахароза, эритритол, ксилитол, сорбитол, маннитол, палатиноза, измельченная палатиноза, порошкообразная измельченная мальтоза, глюкоза, кармеллоза, декстрин, крахмал сахарной кукурузы, клейстеризованный крахмал, частично клейстеризованный крахмал, картофельный крахмал, кукурузный крахмал, оксипропилированный крахмал, аминокислота, каолин, двуокись кремния, кремниевая кислота, силикат алюминия, бикарбонат натрия, фосфат кальция, вторичный кислый фосфат кальция, карбонат кальция, окись магния, гидроксид алюминия, жирная кислота или ее соль, моноглицерид жирной кислоты и диглицерид жирной кислоты, спирт, растительное масло, оливковое масло, соевое масло, кукурузное масло, насыщенное масло, масла и жиры, вязкий парафин, пропиленгликоль, этиленгликоль и глицерин; связующие, такие как кристаллическая целлюлоза, кристаллическая целлюлоза·натрийкармеллоза, метилцеллюлоза, гидроксипропилцеллюлоза, гидроксипропилцеллюлоза с низкой степенью замещения, гидроксипропилметилцеллюлоза, фталат гидроксипропилметилцеллюлозы, ацетатсукцинат гидроксипропилметилцеллюлозы, натрийкармеллоза, этилцеллюлоза, карбоксиметилэтилцеллюлоза, гидроксиэтилцеллюлоза, пшеничный крахмал, рисовый крахмал, крахмал сахарной кукурузы, картофельный крахмал, клейстеризованный крахмал, частично клейстеризованный крахмал, оксипропилированный крахмал, декстрин, пуллулан, поливинилпирролидон, аминоалкилметакрилат сополимер Е, аминоалкилметакрилат сополимер RS, сополимер метакриловой кислоты L, сополимер метакриловой кислоты, диэтиламиноацетат поливинилацеталя, поливиниловый спирт, гуммиарабик, порошкообразная акация, агар, желатин, белый шеллак, трагант и макрогол; смазывающие вещества, такие как пшеничный крахмал, рисовый крахмал, крахмал сахарной кукурузы, синтетический силикат алюминия, высушенный гель гидроксида алюминия, алюмометасиликат магния, вторичный кислый фосфат кальция, безводный двухосновный фосфат кальция, воск, гидрогенизированное растительное масло, полиэтиленгликоль, легкая безводная кремниевая кислота, синтетический силикат алюминия, стеариновая кислота, макрогол, тальк, стеарат магния, стеарат кальция, водная двуокись кремния и сложный эфир жирной кислоты сахарозы; смазочное вещество; дезинтегрирующие агенты, такие как кристаллическая целлюлоза, метилцеллюлоза,

гидроксипропилцеллюлоза с низкой степенью замещения, кармеллоза, кармеллоза кальция, кармеллоза натрия, кроскармеллоза натрия, пшеничный крахмал, рисовый крахмал, крахмал сахарной кукурузы, картофельный крахмал, частично
5 клейстеризованный крахмал, оксипропилированный крахмал, карбоксиметиловый крахмал натрия и трагант; поверхностно-активные вещества, такие как соевый лецитин, сложный эфир жирной кислоты и сахарозы, полиоксил стеариновой кислоты, полиоксиэтилен-гидрогенизированное касторовое масло, полиоксиэтилен полиоксипропиленгликоль, сорбитансесквиолеат, сорбитантриолеат,
10 сорбитанмоностеарат, сорбитанмонопальмитат, сорбитанмонолаурат, полисорбат, глицерилмоностеарат, лаурилсульфат натрия и лауромакрогол; эмульгатор; солюбилизующие агенты, такие как динатрийфосфат; вещество, вызывающее или облегчающее абсорбцию; рН-регуляторы, такие как соляная кислота, лимонная кислота, цитрат натрия, уксусная кислота, винная кислота, гидроксид натрия,
15 гидроксид калия, гидрокарбонат натрия, карбонат натрия и молочная кислота; осветляющие агенты, такие как природная смола; стабилизатор; антиоксидант; консервант; увлажняющий агент; краситель; аромат и успокаивающий агент.

[0023] Содержание витамина К в транквилизаторе, описанном в этом изобретении,
20 зависит от величины принимаемой дозы. Как правило, это содержание находится в пределах от 0,0001 до 100% (весовых) и предпочтительно составляет 0,001-90% (весовых), более предпочтительно от 0,01 до 70% (весовых) и еще более предпочтительно от 1 до 50% (весовых). Если содержание витамина К не превышает 0,0001% (весовых), количество, необходимое для успокаивающего,
25 антидепрессивного и/или антистрессового действия, не достигается.

[0024] Транквилизатор, описанный в этом изобретении, перерабатывается в форму раствора, порошка, гранул, таблеток, капсул, сиропа и т.д. для использования в качестве лекарственного препарата, пищевой добавки, функционального продукта
30 питания или продуктов лечебного питания. Предпочтительная форма - таблетки или капсулы, поскольку витамин К растворяется в жирах.

[0025] Транквилизатор, описанный в этом изобретении, может быть прямо добавлен к исходному материалу, если материал перерабатывается в традиционные
35 бакалейные товары, такие как хлеб, пропаренный рис, суп, гарнир, пирожные и конфеты.

[0026] Способы употребления транквилизатора, описанного в этом изобретении, в качестве лекарственного средства практически неограничены. Например, они включают пероральный прием внутрь, трансдермальный ввод, инфузию и инъекцию
40 (внутримышечную, внутривенную, подкожную и внутривенную). Предпочтительно принимать таблетку или капсулу перорально внутрь, поскольку это снижает нагрузку на пациента.

[0027] Области применения транквилизатора, описанного в этом изобретении, включают депрессию, состояние беспокойства, невроты, состояние болезненной
45 тревожности, антропофобию, синдром навязчивых состояний, паническое расстройство, посттравматическое стрессовое расстройство (PTSD), острый стресс, нарушение вегетативной регуляции, бредовое состояние, галлюцинацию, манию, эпилепсию, утомляемость, тремор, конвульсии, потливость, сердцебиение, тахикардию,
50 острую боль, боль в груди, головную боль, энурез и бессонницу вследствие этих симптомов.

[0028] Схема приема транквилизатора, описанного в этом изобретении, определяется исходя из симптомов и массы пациента, интервала между приемами и

различных факторов, влияющих на другие клинические эффекты. Как правило, суточная доза приема витамина К для взрослого мужчины может находиться в интервале от 10 мкг до 100 мг, предпочтительно от 20 мкг до 100 мг. Для терапевтических целей витамин К может использоваться в количестве от 6 до 100 мг.
5 Если ожидается более сильный эффект, возможна доза вплоть до 1800 мг для взрослого мужчины весом 60 кг.

[0029] Если транквилизатор, описанный в этом изобретении, используется в качестве пищевой добавки, функционального продукта питания, продукта лечебного
10 питания или продукта питания вообще, предпочтительная суточная доза приема витамина К для взрослого мужчины составляет от 10 мкг до 45 мг и более предпочтительно от 50 мкг до 45 мг с учетом соображений безопасности.

[0030] Транквилизатор, описанный в этом изобретении, может использоваться в качестве лечебного или функционального продукта питания, обладающего
15 успокаивающим, антидепрессивным и/или антистрессовым действием не только в отношении людей, но и в отношении млекопитающих, таких как домашние животные. Методы приема включают пероральный прием, например путем инъекции, и пероральный прием в виде функционального продукта питания и смешанной пищи.

20 Пример

[0031] Ниже это изобретение более подробно разъясняется на примере, при этом следует учитывать, что оно не ограничено Примером 1.

Пример 1

Внешний импульс поступает в мозг через органы чувств и направляется в
25 миндалевидное тело и систему гиппокамп-боковая перегородка, где и принимается решение, является ли импульс полезным или вредным. (Эта оценка называется "оценкой биологической ценности".) Проанализированная информация сохраняется в миндалевидном теле и гиппокампе. Одновременно происходит биологическая реакция,
30 которая визуально распознается наблюдателем в виде эмоционального проявления. Человек и животное усваивают (получают) информацию на основе оценки биологической ценности в ходе повседневной деятельности. При поступлении одного и того же внешнего импульса происходит его сравнение в миндалевидном теле и системе гиппокамп-боковая перегородка. Соответствующая реакция получила
35 название "условно-рефлекторная эмоциональная реакция". Предположим, крысу или мышь поместили в специальный ящик и воздействуют на нее электрическим импульсом, который ей неприятен. Спустя шесть дней, при помещении этой крысы или мыши в тот же ящик она в течение определенного периода времени пребывает в
40 состоянии обездвиженности (акинеза) несмотря на отсутствие электростимуляции. Такой акинез называется "условно-рефлекторным акинезом". В настоящее время модельные животные широко используются для оценки успокаивающего и антидепрессивного действия, при этом уменьшение времени акинеза используется в качестве показателя. Было подтверждено, что акинез частично снимается в результате,
45 например, перорального приема 30 мг/кг милнаципрам гидрохлорида, коммерчески доступного антидепрессанта.

[0032] С помощью вышеупомянутой системы оценки состояния беспокойства изучалось, оказывает ли транквилизатор, описанный в этом изобретении, такое же
50 действие, как и коммерчески доступный антидепрессант. В частности, мышам с условно-рефлекторной реакцией страха в течение 7 дней принудительным путем вводили образец, включающий витамин К и среду, или контрольный образец, включающий только среду. Эффект от применения такого образца изучался по

времени акинеза мышей.

[0033] Препараты

Метилцеллюлоза (название продукта: Метолоз (зарегистрированная торговая марка), SM-400, далее именуется "МС") для использования в качестве среды была приобретена в компании Shin-Etsu Chemical Co., Ltd. Ее растворяли в растворителе для инъекций (производство Otsuka Pharmaceutical Factory, Inc.) с получением раствора 0,5 г/100 мл.

[0034] Менахинон-4 и менахинон-7 в качестве витамина К, предназначенные для использования как активного компонента успокаивающего средства, описанного в изобретении, были приобретены в компании Wako Pure Chemical Industries, Ltd. После взвешивания указанного количества менахинона-4 или менахинона-7 их суспендировали в 0,5% МС для достижения требуемой концентрации. Мышам из контрольной группы давали только среду (0,5% МС).

[0035] Самцы мышей в возрасте 10 недель (C57BL/6NCrlCrlj, СПФ-категория) были приобретены в компании Charles River Laboratories Japan. После 5-дневного карантинного периода и последующей 5-дневной акклиматизации один раз в день проводились измерения веса и наблюдения за общим состоянием. Для эксперимента использовались мыши, у которых не наблюдалось изменения веса или отклонений общего состояния от нормы.

[0036] Мышей разделили на группы, в каждой из которых насчитывалось по 10 особей, в соответствии с методом случайной выборки с помощью компьютера (система SP для доклинических испытаний) таким образом, чтобы средний вес для отдельных групп был в целом одинаковым.

При поступлении животных их идентифицировали путем комбинированного применения метода прокалывания ушей и метода стрижки шерсти. После разделения мышей по группам их идентифицировали с помощью меток на хвостах масляной краской (использовались краски разного цвета для разных групп).

[0037] Мышей выращивали в камере, в которой поддерживались следующие условия: температура 23°C (допустимый интервал: 20-26°C), влажность 55% (допустимый интервал: 40-70%), световой цикл: 12 часов (освещение с 6:00 до 18:00), вентиляция: 12 раз/час (свежий воздух поступал через систему стерилизующего фильтрации). Животных содержали в пластиковых клетках с плоским дном (Ш: 175 × Д: 245 × В: 125 мм), в которых на период карантина и акклиматизации и после разделения на группы была размещена стерилизованная в автоклаве подстилка. В каждой клетке содержалось 5 мышей.

[0038] В кормушку поместили твердый корм (ANG93G, Oriental Yeast Co., Ltd.) и мышам предоставили возможность без ограничений принимать пищу. Мышам также предоставили возможность без ограничений пить воду из бутылочки. Образцы вводились перорально принудительным путем в соответствии с указанным методом с помощью полипропиленового шприца одноразового применения (производство Teguto Corporation, Japan), к которому присоединялась игла одноразового применения для мышей (производство Fuchigami kikai Ltd.). Образец вводили в процессе его перемешивания мешалкой. Образец вводили таким образом, чтобы количество принимаемого витамина К составляло 30 мг на кг веса. Количество принимаемой жидкости рассчитывали по соотношению 10 мл/кг исходя из веса на дату приема.

[0039] Метод испытания

Наблюдения за общим состоянием и случаями смерти мышей проводились один раз

в день перед приемом препарата. Вес измерялся один раз в день перед приемом препарата. Для измерения электрического импульса и времени акинеза использовалась система измерения условно-рефлекторной реакции страха (производство ActiMetrics). После размещения разделенных на группы мышей в системе измерения условно-рефлекторной реакции страха для возбуждения состояния страха применялся электрический импульс и одновременно проводились измерения времени акинеза. Электрический импульс величиной 0,3 мА, действовавший в течение одной секунды каждые 15 секунд, применялся в течение 240 секунд. По завершении электростимуляции мышам давали образец. После 7-дневного приема мышей из контрольной группы (0,5% МС) и из группы, принимавшей витамин К, снова помещали в систему измерения условно-рефлекторной реакции страха через 2 часа или 2 часа и 1 минуту после последнего приема и измеряли время акинеза в течение 4 минут без применения электростимулирования. Время акинеза выражалось в виде "времени неподвижности в %" для каждых 60 секунд. Следует заметить, что состояние, при котором не совершалось никаких движений за исключением движений скелетных мышц и бородки, связанных с дыханием, рассматривалось как "акинез", а состояние, при котором происходило перемещение, рассматривалось как "активное".

[0040] Метод статистического анализа

Значения веса, средние значения и стандартные отклонения рассчитывали для каждой отдельной группы. Для определения времени акинеза рассчитывали «время неподвижности в %» за весь период от 0 до 240 секунд для отдельных групп. Далее, рассчитывали средние значения и стандартные отклонения «времени неподвижности в %» за каждые 60 секунд и за весь период от 0 до 240 секунд для отдельных групп. Тест на значимое различие проводили на основе сравнительного изучения двух групп, в качестве которых брали контрольную группу и каждую из групп, принимавших витамин К. Исследование значимого различия для «времени неподвижности в %» за каждые 60 секунд проводили с помощью двухфакторного дисперсионного анализа. Исследование значимого различия для времени неподвижности в % за весь период от 0 до 240 секунд проводили на основе признака равенства дисперсий с использованием критерия F для контрольной группы и тестовой группы. В случае равенства дисперсий применяли критерий Стьюдента, а в случае неравенства дисперсий выполняли пробу Велша. Для всех вариантов сравнения были показаны критерии значимости (p-значение). В ходе исследования уровень значимости менее 5% рассматривался как значимый. Случаи с уровнем значимости менее 5% ($p < 0.05$) и менее 1% ($p < 0.01$) были показаны отдельно. Следует отметить, что для описанных выше исследований значимого различия использовалась коммерчески доступная статистическая программа (программа SAS ReL. 8.2 TS 020, пакет программ для доклинических испытаний SAS, версия 5.0/ SAS Institute Japan Inc.). На основе полученных результатов были проверены гистограмма и нормальное распределение, и тем самым были проверены методы исследования.

Для проверки гистограммы и нормального распределения использовалась коммерческая статистическая программа (JMP, SAS, версия 5.1.1; SAS Institute Japan Inc.).

[0041] Результаты

Случаи смерти или отклонения от нормального общего состояния не наблюдались ни в контрольной группе, ни в группах, принимавших, витамин К. Как показано на фиг.1, значения веса оставались в значительной степени постоянными в течение всего периода приема в контрольной группе, группе «менахинон-4» и группе «менахинон-

7». Различия между группами не наблюдалось.

[0042] Значения времени условно-рефлекторного акинеза, вызванного страхом (для каждых 60 секунд), показаны на фиг.2. На фиг.2 показана доля времени (в %), в течение которого движение за 60 секунд не наблюдалось. Более высокое значение в % свидетельствует о том, что мышца испытывает более сильные страх, беспокойство и стресс.

[0043] Время акинеза в контрольной группе (контрольная группа, принимавшая только среду; группа 0,5% МС) составляло 39,85-47,03%. С другой стороны, время акинеза в группе «менахинон-4» составляло 31,99% за период времени от 0 до 60 секунд, что несколько меньше соответствующего показателя для контрольной группы. В дальнейшем, время акинеза для группы «менахинон-4» постепенно уменьшалось, достигая значения 22,29% для периода от 180 до 240 секунд. В результате двухфакторного анализа дисперсии между контрольной группой и группой «менахинон-4» обнаружено значимое различие с $P < 0,01$. Между тем, время акинеза в группе «менахинон-7» составляло 38,84% для периода от 0 до 60 секунд, что в существенной степени совпадает с соответствующим показателем для контрольной группы. В дальнейшем время акинеза в группе «менахинон-7» постепенно уменьшалось до 20,83% для периода от 180 до 240 секунд, когда наблюдалось существенное уменьшение времени акинеза.

[0044] Что касается группы, принимавшей витамин К, время акинеза для группы «менахинон-4» было немного меньше для периода от 0 до 60 секунд - начального периода измерений - по сравнению с соответствующим показателем для контрольной группы, а время акинеза для группы «менахинон-7» в существенной степени совпадало с соответствующим показателем для контрольной группы. Однако с течением времени время акинеза продолжало снижаться. Вероятно, это связано с воздействием на мышцу места, в котором испытанный страх индуцировал состояние беспокойства, однако затем мышца понимала, что электростимуляции не последует и состояние беспокойства снималось с течением времени. Как описывалось выше, уменьшение времени акинеза, вызванного условно-рефлекторной реакцией страха, являющееся показателем успокаивающего и антидепрессивного действия, наблюдалось для группы, принимавшей витамин К. Кроме того, было установлено, что прием витамина К оказывал транквилизирующее действие, например успокаивающее, антидепрессивное и антистрессовое действие.

[0045] До настоящего момента это изобретение подробно описывалось в связи с его предпочтительным воплощением. Однако специалисты в данной области техники поймут, что в рамках сущности и объема этого изобретения возможны его модификация и усовершенствование с учетом раскрытия представленных описаний.

[0046] Примеры воплощения изобретения включают:

1. Транквилизатор, содержащий витамин К в качестве активного компонента.
2. Транквилизатор, описанный в пункте 1, отличающийся тем, что содержание в нем витамина К находится в пределах от 0,0001 до 100% (весовых).
3. Транквилизатор, описанный в пункте 1, отличающийся тем, что в качестве витамина К используется витамин К₂.
4. Транквилизатор, описанный в пункте 1, отличающийся тем, что в качестве витамина К используется менахинон-4 и/или менахинон-7.
5. Пищевая добавка, продукт здорового питания или функциональный продукт питания, содержащий транквилизатор, описанный в одном из представленных выше пунктов.

6. Транквилизатор, описанный в пункте 1, который предназначен для использования человеком.

7. Пищевая добавка, продукт здорового питания или функциональный продукт питания, как описано в пункте 5, который предназначен для использования человеком.

8. Способ лечения состояния беспокойства, депрессии и/или стресса, включающий прием транквилизатора, содержащего витамин К в качестве активного компонента.

9. Способ профилактики состояния беспокойства, депрессии и/или стресса, включающий прием транквилизатора, содержащего витамин К в качестве активного компонента.

10. Применение витамина К для производства транквилизатора.

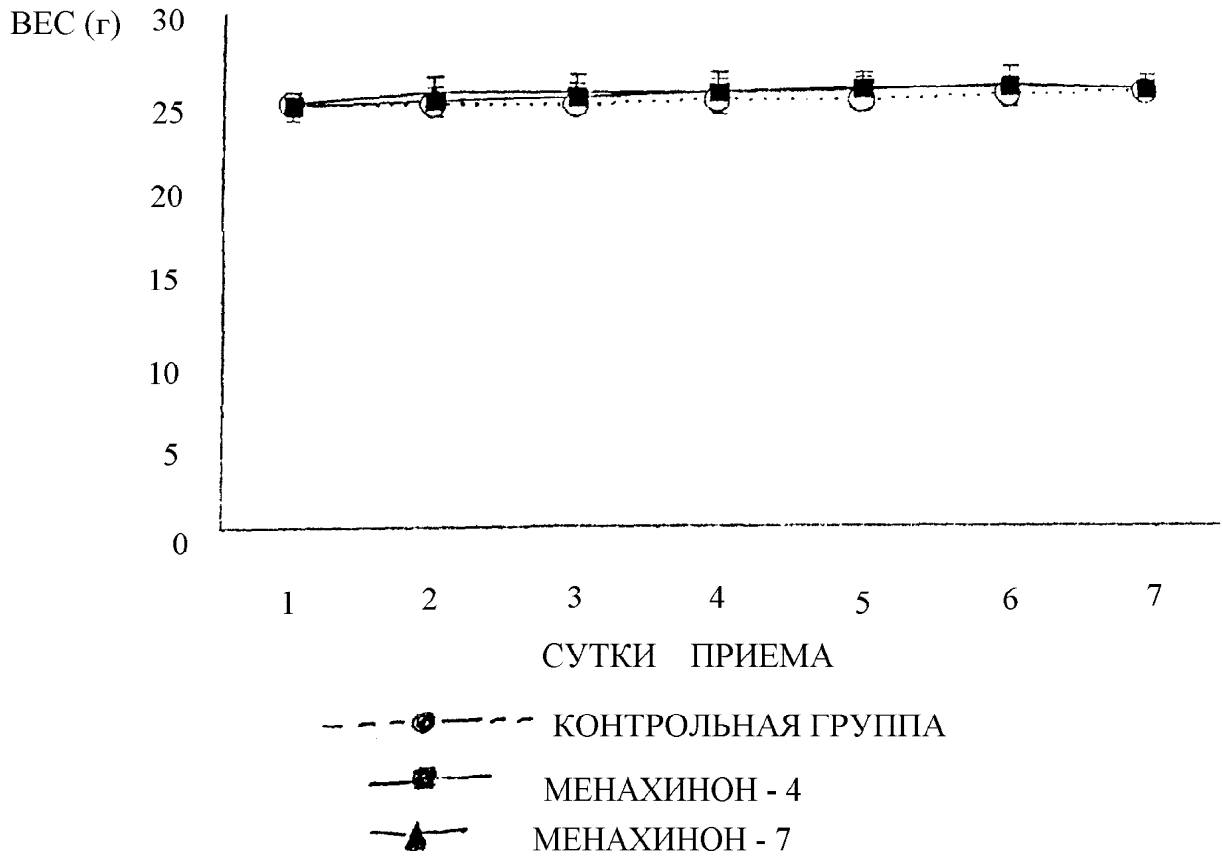
Формула изобретения

1. Средство от тревоги и/или депрессии, в состав которого входит витамин К₂ в интервале от 10 мкг до 100 мг в качестве активного компонента.

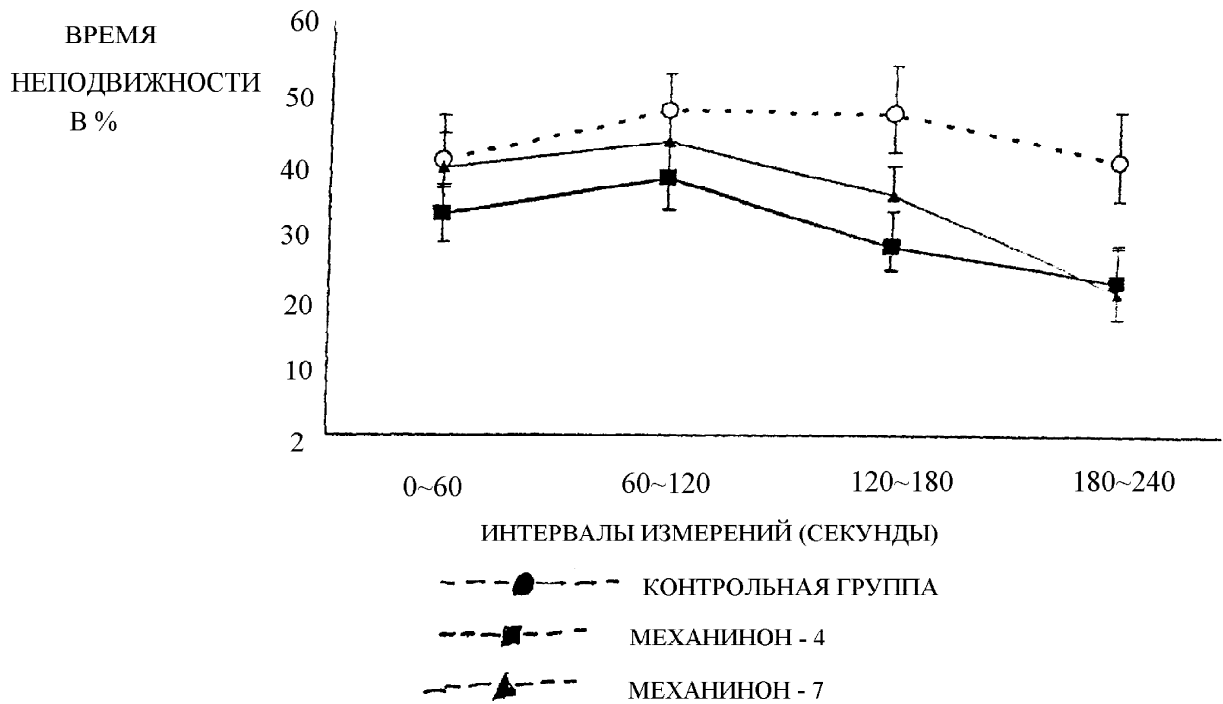
2. Способ лечения тревоги и/или депрессии, включающий введение средства от тревоги и/или депрессии, в состав которого входит витамин К₂ в интервале от 10 мкг до 100 мг в качестве активного компонента, нуждающемуся в этом пациенту.

3. Средство от тревоги и/или депрессии по п.1, отличающееся тем, что витамин К₂ представляет собой менахинон-4 и/или менахинон-7.

4. Пищевая добавка против состояния тревоги и/или депрессии, содержащая средство от тревоги и/или депрессии, в состав которого входит витамин К₂ в интервале от 10 мкг до 100 мг в качестве активного компонента.



Фиг. 1



Фиг. 2