

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **037549**(13) **B1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2021.04.12

(21) Номер заявки
201791145

(22) Дата подачи заявки
2015.11.26

(51) Int. Cl. *A61K 31/723* (2006.01)
A61K 31/731 (2006.01)
A61K 31/736 (2006.01)
A23L 29/244 (2016.01)
A23L 29/256 (2016.01)
A23L 29/269 (2016.01)
A23L 33/21 (2016.01)

(54) КОМПОЗИЦИЯ ПИЩЕВЫХ ВОЛОКОН

(31) **PI 2014703525**

(32) **2014.11.26**

(33) **MY**

(43) **2018.02.28**

(86) **PCT/MY2015/000099**

(87) **WO 2016/085322 2016.06.02**

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
**ОМЕГА ФАРМА ИННОВЭЙШН ЭНД
ДЕВЕЛОПМЕНТ НВ (BE)**

(72) Изобретатель:
**Лим Йеэ Мае, Вонг Пуи Ее, Тан Мин
Пау (MY)**

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

(56) **US-A1-2006228397**
US-A1-2005020535
WO-A1-2013142482

Jean-Marc Parry: "Konjac Glucomannan"
In: "Food Stabilisers, Thickeners and Gelling
Agents", 6 November 2009 (2009-11-06),
Wiley-Blackwell, Oxford, UK, XP055254792,
ISBN: 978-1-4051-3267-1 pages 198-217, DOI:
10.1002/9781444314724.ch11, page 208 - page 213

(57) Изобретение предоставляет композицию, способную к набуханию при pH, сходном с pH желудка, и/или при pH, сходном с pH кишечника, содержащую глюкоманнан, каррагенан, ксантановую камедь и соль с одновалентным или двухвалентным катионом; где указанная соль с одновалентным или двухвалентным катионом представляет собой соль калия, рубидия, цезия, аммония, натрия, лития, кальция, бария, магния или цинка; и где указанный глюкоманнан присутствует в количестве 30-50% мас./мас. от массы композиции, и указанный каррагенан присутствует в количестве 15-25% мас./мас. от массы композиции, и указанная ксантановая камедь присутствует в количестве 10-25% мас./мас. от массы композиции, и указанная соль с одновалентным или двухвалентным катионом присутствует в количестве 10-30% мас./мас. от массы композиции. Композиция пригодна для применения в регуляции массы тела, борьбе с ожирением, борьбе с метаболическим синдромом, обеспечении чувства насыщения, снижении аппетита, борьбе с диабетом, снижении уровня холестерина в крови, снижении артериального давления, снижении гликемии после приема пищи или повышении чувствительности к инсулину.

B1**037549****037549****B1**

Область техники

Настоящее изобретение относится к композиции пищевых волокон. Более конкретно настоящее изобретение относится к композиции для применения для снижения аппетита, обеспечения чувства насыщения, а также для лечения или профилактики ожирения и/или для лечения или профилактики болезни обмена веществ, таких как метаболический синдром.

Уровень техники

Перечисление или описание в настоящей заявке явно опубликованного ранее документа не обязательно рассматривать как подтверждение того, что этот документ является частью предшествующего уровня техники или представляет собой общедоступные сведения.

Ожирение представляет собой патологическое состояние, которое в возрастающей степени распространяется в общемировой популяции. Оно происходит, когда у индивидуума жировая ткань организма накапливается в избыточном количестве, возможно обуславливая неблагоприятное воздействие на здоровье. Накопленная жировая ткань в организме индивидуума с ожирением играет значимую роль в патогенезе различных заболеваний, включая диабет, гипертензию, ишемическую болезнь сердца и различные типы связанного с сердечно-сосудистыми патологиями метаболического синдрома. Таким образом, регуляция массы тела стала ключевым элементом в современном здравоохранении.

Ожирение и избыток массы тела могут являться результатом высокого уровня поступления энергии, который превосходит расход энергии организмом, что может быть вызвано переизбытком, неактивным или сидячим образом жизни, генетикой или семейным анамнезом, патологическими состояниями и/или другими факторами. Для борьбы с ожирением или избытком массы тела или их предотвращения одним из основных решений может являться изменение образа жизни. Однако так как осуществление изменения образа жизни может представлять затруднения и физическая активность в развитых странах продолжает снижаться, контроль потребления калорий явился более компромиссным и эффективным способом предотвращения дальнейшего увеличения распространения ожирения и ассоциированных с ним медицинских проблем в мировом масштабе.

Снижения общего поступления калорий из пищи можно достигать посредством диеты, которая включает снижение количества потребляемой пищи или прием лекарственных средств или добавок, таких как блокатор калорий, заменитель пищи, снижающее аппетит средство и другие. Однако эффективность доступных в настоящее время лекарственных средств и добавок, способствующих контролю массы или потере массы, является очень вариабельной, особенно если их не использовать в сочетании с пищей с ограниченной калорийностью и режимом физических нагрузок.

На предшествующем уровне техники описано несколько существующих технологий, связанных с композициями для обеспечения или индукции чувства насыщения в качестве средства подавления аппетита. В этом отношении в данной области известно, что вязкость, набухание и гелеобразующие физико-химические свойства пищевых волокон могут быть ассоциированы с пролонгированным опорожнением желудка, увеличенным растяжением желудка и насыщением и сниженной гликемией после приема пищи.

Например, в US 7410660 описаны фармацевтические, нутрицевтические, диетические и пищевые композиции на основе растительных волокон. Композиции содержат глюкоманнан, *Opuntia ficus indica* и микрокристаллическую целлюлозу, и указано, что они демонстрируют высокий коэффициент набухания в желудочно-кишечном тракте, который индуцирует немедленное ощущение заполнения, высвобождение холецистокининов и замедление опорожнения желудка, что продлевает ощущение заполнения. Также указано, что ассоциация комплекса трех растительных волокон с лиофилизированными смесями растворов камедей (1-10 мас.% композиции) увеличивает его свойства набухания в желудочно-кишечном тракте. Однако продемонстрировано, что коэффициент набухания композиции по US 7410660 синергически увеличивается в нейтральных условиях, а не в условиях, которые соответствуют условиям, существующим в планируемом участке действия, а именно в желудке.

У Takigami et al. (2009) (Handbook of Hydrocolloids, pp 889-901, Woodhead Publishing Ltd) описано, как глюкоманнан проявляет синергическое взаимодействие с ксантановой камедью или каппа-каррагенаном. Вследствие синергизма, возникающего вследствие наличия двух видов волокон, вязкость и прочность геля смеси глюкоманнана и каппа-каррагенана или ксантановой камеди в несколько раз превышают собственные вязкость и прочность геля отдельных видов волокон. Указано, что синергизм зависит от нескольких факторов, включая отношение в смеси, ее ионную силу и pH раствора. Максимум вязкости наблюдали при отношении глюкоманнана и каппа-каррагенана или ксантановой камеди в обеих смесях 80:20, тогда как максимум прочности геля наблюдали при отношении 40:60 для обеих смесей. Однако указания композиции, содержащей калиевые соли, нет. В Takigami, 2009 показано, что вязкость глюкоманнана при уменьшении значения pH снижается. Однако на этом уровне техники не описана ни одной комбинации пищевых волокон для использования при уменьшении аппетита или регуляции массы тела, которая обеспечивает хорошие набухание, вязкость и гелеобразующие свойства.

Учитывая существование доступных в этой области композиций для снижения аппетита или для формирования чувства насыщения, которые не обеспечивают желаемых физико-химических свойств, которые повышают их эффективность в качестве снижающего аппетит средства или средства формиро-

вания чувства насыщения для контроля массы тела и/или лечения ожирения и связанных с ним расстройств, таких как метаболический синдром, в промышленности существует постоянная необходимость в уникальной и оптимальной композиции с инновационной комбинацией ингредиентов, которая демонстрирует синергические физико-химические свойства, в частности набухание, вязкость и гелеобразующие свойства для преодоления недостатков существующих технологий.

Сущность изобретения

Целью настоящего изобретения является предоставление композиции, содержащей уникальную комбинацию активных ингредиентов, которая демонстрирует синергические физико-химические свойства, в частности набухание, вязкость и гелеобразующие свойства, которая адаптирована для обеспечения чувства насыщения или ощущения заполнения; снижения аппетита, чувства голода или тяги к пище, что прямо или опосредовано коррелирует с регуляцией и контролем массы тела, профилактикой или лечением ожирения, а также ассоциированного с ним метаболического синдрома.

Указанная цель полностью или частично реализована одним или несколькими из вариантов осуществления настоящего изобретения, в котором в одном из вариантов осуществления описана композиция пищевых волокон, способная к набуханию при pH, сходном с pH желудка, и/или при pH, сходном с pH кишечника, содержащая

глюкоманнан;

каррагенан;

ксантановую камедь и

соль с одновалентным или двухвалентным катионом;

где указанная соль с одновалентным или двухвалентным катионом представляет собой соль калия, рубидия, цезия, аммония, натрия, лития, кальция, бария, магния или цинка; и

где указанный глюкоманнан присутствует в количестве 30-50% мас./мас. от массы композиции, и указанный каррагенан присутствует в количестве 15-25% мас./мас. от массы композиции, и указанная ксантановая камедь присутствует в количестве 10-25% мас./мас. от массы композиции, и указанная соль с одновалентным или двухвалентным катионом присутствует в количестве 10-30% мас./мас. от массы композиции.

По предпочтительному варианту осуществления настоящего изобретения глюкоманнан представляет собой глюкоманнан аморфофаллуса коньяка.

По другому предпочтительному варианту осуществления настоящего изобретения каррагенан получают из красных водорослей, которые предпочтительно выбраны из группы, состоящей из Gigartinales; Solieriaceae; Nerieaceae и Furcellariaceae. Предпочтительно каррагенан представляет собой каппа-каррагенан или йота-каррагенан.

В другом предпочтительном варианте осуществления настоящего изобретения описано, что соль с одновалентным/двухвалентным катионом представляет собой водорастворимую калиевую соль. Наиболее предпочтительно калиевая соль выбрана из группы, состоящей из бикарбоната калия, хлорида калия, ацетата калия, фосфата калия и цитрата калия.

По другому предпочтительному варианту осуществления настоящего изобретения описано, что композиция содержит 40% мас./мас. глюкоманнана; 24% мас./мас. каррагенана; 16% мас./мас. ксантановой камеди и 20% мас./мас. соли с одновалентным/двухвалентным катионом.

В частности, композиция по изобретению содержит 220-280 мг глюкоманнана; 140-160 мг каррагенана; 90-110 мг ксантановой камеди и 90-160 мг соли с одновалентным или двухвалентным катионом.

Конкретнее, композиция по изобретению содержит 250 мг глюкоманнана; 150 мг каррагенана; 100 мг ксантановой камеди и 125 мг соли с одновалентным или двухвалентным катионом.

В одном из вариантов осуществления коэффициент набухания композиции может составлять по меньшей мере 120 мл/г при pH, сходном с pH желудка.

Кроме того, коэффициент набухания композиции может составлять по меньшей мере 250 мл/г при pH, сходном с pH кишечника.

Предпочтительно объем набухания композиции увеличивается по меньшей мере в 80 раз.

В соответствии с изобретением композиция набухает при pH, сходном с pH желудка или pH кишечника; композиция увеличивает вязкость при pH, сходном с pH желудка или pH кишечника; и композиция образует гель при pH, сходном с pH желудка или pH кишечника.

Согласно изобретению композиция находится в форме капсулы, таблетки, порошка, сиропа, раствора, суспензии, саше или коктейля.

Альтернативно, композиция представляет собой пищевой продукт или питьевой продукт, такой как диетическая добавка, заменитель пищи или пищевая добавка.

В некоторых вариантах осуществления композиция дополнительно содержит терапевтическое средство, такое как изменяющее всасывание средство, изменяющее аппетит средство, изменяющее метаболизм средство, снижающее уровень холестерина средство или любое их сочетание.

Далее, изобретение относится к фармацевтической композиции, содержащей вышеприведенную композицию и фармацевтически приемлемый носитель, и/или эксципиент, и/или разбавитель.

Кроме того, изобретение включает применение данной композиции в производстве лекарственного

средства для обеспечения чувства насыщения, снижения аппетита и регуляции массы тела.

Изобретение также относится к способу обеспечения чувства насыщения, снижения аппетита и регуляции массы тела, где способ включает введение индивидууму вышеприведенной композиции.

Как реализовано по настоящему изобретению композиция способна предоставлять композицию с активными ингредиентами, которые действуют синергически, формируя в условиях желудка или кишечника сильно набухающую, вязкую, густую и неперевариваемую гелевую структуру. Эта физическая структура увеличивает объем содержимого желудка и замедляет скорость, с которой пища переходит из желудка в двенадцатиперстную кишку, таким образом, вызывая чувство насыщения или ощущение заполнения. Таким образом, ожидают, что композиция, содержащая эти четыре активных ингредиента, вызовет потерю массы тела, усиливая ощущение заполнения, что затем снизит аппетит или чувство голода и поступление калорий.

Специалист в данной области легко поймет, что настоящее изобретение хорошо адаптировано для осуществления целей и получения указанных результатов и преимуществ, а также свойственным им результатов и преимуществ. Варианты осуществления, описываемые в настоящем документе, не предназначены для ограничений объема изобретения.

Краткое описание чертежа

Чертеж представляет собой диаграмму, демонстрирующую способность к относительному набуханию (%) иллюстративных композиций, как описано в одном из предпочтительных вариантов осуществления настоящего изобретения. Способность к относительному набуханию=(объем набухания тестируемого образца/объем набухания IQR-AK-102×100%).

Подробное описание изобретения

Далее в настоящем документе изобретение описано в соответствии с предпочтительными вариантами осуществления настоящего изобретения и со ссылкой на сопровождающее описание. Однако следует понимать, что ограничение описания предпочтительными вариантами осуществления изобретения сделано исключительно для упрощения описания настоящего изобретения, и предусмотрено, что специалисты в данной области могут внести различные модификации без выхода за рамки прилагаемой формулы изобретения.

Таким образом, первый аспект изобретения относится к композиции, содержащей глюкоманнан; каррагенан; ксантановую камедь и соль с одновалентным/двухвалентным катионом. Следует понимать, что композицию можно называть композицией пищевых волокон.

В одном из вариантов осуществления композиция по изобретению, по существу, состоит из глюкоманнана, каррагенана, ксантановой камеди и соли с одновалентным/двухвалентным катионом. Однако следует понимать, что желательным может являться добавление в композицию дополнительных компонентов. Например, как описано ниже, композиция может представлять собой часть пищевого продукта или питьевого продукта и/или может дополнительно содержать один или несколько из дополнительных терапевтических средств, таких как изменяющее всасывание средство, изменяющее аппетит средство, изменяющее метаболизм средство, снижающее уровень холестерина средство или любое их сочетание.

Глюкоманнаны представляют собой нейтральные полисахариды, продуцируемые многими растениями, где они служат в качестве энергетических резервов и в некоторых случаях выполняют структурную роль. В большинстве случаев полисахариды содержат преимущественно остатки маннозы с глюкозой в качестве второго сахара. Полисахариды могут содержать определенное количество ацетилированных остатков и могут содержать определенное количество галактозных боковых цепей.

Глюкоманнаны можно выделять из ряда природных источников, включающих веймтову сосну (*Pinus strobes*), ликорис (*Lycoris radiata*), аморфофаллус коньяк (*Amorphophallus konjac*), лилию (*Lilium auratum*), орхидею (*Tuber a salep*), рами (*Boehmeria nivea*) и секвойю (*Sequoia sempervirens*). Все такие глюкоманнаны включены в объем настоящего изобретения, хотя предпочтительно, чтобы глюкоманнан получали из аморфофаллуса коньяк. Как правило, соотношения маннозы и глюкозы в глюкоманнанах находятся в диапазоне от 1,5 до 4,2, а молекулярная масса глюкоманнана может находиться в диапазоне от 500000 до 2000000 Да. В данной области известно, что различные источники глюкоманнана могут обуславливать различные физико-химические свойства.

Как правило, глюкоманнан выделяют из корня аморфофаллуса коньяк. Глюкоманнан аморфофаллуса коньяк представляет собой полисахарид, выделяемый из растения *Amorphophallus konjac* (или группы растений), которое само является представителем семейства Araceae.

Таким образом, в конкретном и предпочтительном варианте осуществления изобретения глюкоманнан представляет собой глюкоманнан аморфофаллуса коньяк.

Глюкоманнаны аморфофаллуса коньяк представляют собой высокомолекулярные полимеры, молекулярная масса которых, как правило, превосходит 1×10^6 Да. Они представляют собой высокомолекулярные полисахариды, построенные из блоков остатков маннозы и глюкозы, которые связаны β -(1-4)-гликозидными связями, как правило, в соотношении остатков маннозы и глюкозы в полисахаридах 1,6:1,0, расположенных в случайном порядке. Как правило, эта линейная структура чередуется с ветвями на C3 остатков сахаров, связанных β -(1-3)-связями приблизительно на каждой десятой гексозной едини-

це с этерифицированными ацетильными группами приблизительно на каждом 9-19 остатке, что вносит вклад в высокую растворимость глюкоманнана в воде.

Также предпочтительны глюкоманнаны со сходными с глюкоманнаном аморфофаллуса коньяк физико-химическими свойствами, как описано в настоящем документе. Конкретное отношение маннозы и глюкозы в глюкоманнане аморфофаллуса коньяк позволяет ему взаимодействовать с каррагенаном и ксантановой камедью. Таким образом, предпочтительно, чтобы у глюкоманнана (например, глюкоманнана аморфофаллуса коньяк) отношение маннозы и глюкозы составляло от 1,6:1 до 3:2 (например, 1,6:1), и/или происходило ветвление в С3 остатков сахаров приблизительно по каждой десятой гексозной единице, и/или присутствовала этерифицированная ацетильная группа приблизительно на каждом 9-19 остатке. Ацетильные группы связаны с каждой 9-19 единицей, что может приводить к высокой растворимости глюкоманнана аморфофаллуса коньяк в воде. Как правило, степень полимеризации влияет на прочность волокна. Как правило, степень полимеризации глюкоманнана аморфофаллуса коньяк превышает 6000, и, таким образом, предпочтительны глюкоманнаны со степенью полимеризации, превышающей 6000. Состав молекулярных цепей и уровни ацетилирования глюкоманнана аморфофаллуса коньяк можно описывать или тестировать с использованием газовой хроматографии (GC), высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ), инфракрасной спектроскопии с преобразованием Фурье (FTIR) и ядерного магнитного резонанса (ЯМР). В данной области известно, что вязкость и растворимость глюкоманнана аморфофаллуса коньяк можно замедлять, добавляя конкурирующие растворы, низкомолекулярные ингредиенты, такие как частично гидролизованная гуаровая камедь или мальтодекстрин, разветвленные декстрины и соли, или используя спирты, такие как этиловый или изопропиловый спирт, которые со временем осаждают цепи глюкоманнанов из раствора.

Глюкоманнан коммерчески доступен из ряда источников в необработанной форме, например в виде муки аморфофаллуса коньяк тонкого помола. Коммерчески доступный глюкоманнан можно подразделять на два типа, т.е. мука аморфофаллуса коньяк тонкого помола/камедь аморфофаллуса коньяк (E425i) и глюкоманнан аморфофаллуса коньяк (E425ii). Предпочтительно по настоящему изобретению используют очищенный глюкоманнан с чистотой по меньшей мере 80%. Очищенный глюкоманнан можно коммерчески приобретать под торговыми наименованиями камедь аморфофаллуса коньяк E425ii, глюкоманнан KJ22, KS30, аморфофаллус коньяк A, BJ-A1, BJ-C1 или другими.

Способы выделения глюкоманнана из источника (например, из аморфофаллуса коньяк) хорошо известны специалистам в данной области. Ниже описан иллюстративный способ получения глюкоманнана. Например, глюкоманнан аморфофаллуса коньяк моно получать двумя основными непрерывными способами получения (а) получение неочищенного порошка корней/клубней аморфофаллуса коньяк с последующим (б) получением очищенного экстракта/порошка клубней аморфофаллуса коньяк. В (а) клубни аморфофаллуса коньяк подвергают только мойке, резке, сушке и измельчению. После получения неочищенного порошка клубней аморфофаллуса коньяк проводят экстракцию глюкоманнана аморфофаллуса коньяк способом, который включает вымачивание и последовательность измельчения и разделения. В процессе экстракции в качестве экстрагирующего растворителя используют приблизительно 98%-ный пищевой спирт, разбавленный водой до 40-50%. Это представляет собой ключевой процесс очистки и экстракции, в котором удаляют нежелательный крахмал и другие алкалоиды, которые могут обуславливать неблагоприятное действие. Как правило, после вакуумной сушки и просеивания порошка глюкоманнана проводят контрольную проверку качества. В конце обработки отбирают образец очищенного глюкоманнана для анализа вязкости и определения характеристик (таких как чистота) для гарантии соответствия с установленными характеристическими параметрами. Сходный способ можно использовать для получения глюкоманнана из других природных источников с адаптацией при необходимости.

Предпочтительно глюкоманнан предоставляют в очищенной форме, например, с чистотой по меньшей мере 80, 85, 90 или 95%.

Каррагенаны представляют собой семейство линейных сульфатированных полисахаридов, которые, как правило, выделяют из различных красных водорослей (Rhodophyta), таких как Gigartinales, Solieriaceae, Nerieaceae или Furcellariaceae. Например, каррагенан можно получать из *Carpathococcus alvarezii* или *Eucheuma denticulatum*. Полисахариды состоят из повторяющихся галактозных единиц и 3,6-ангидрогалактозы (3,6-AG), сульфатированных и несulfатированных, связанных чередующимися альфа-1,3- и бета-1,4-связями. Их средняя молекулярная масса превышает 100000 Да. Однако специалисту в данной области также понятно, что каррагенан кроме разновидностей красных водорослей можно получать из различных источников, как указано в настоящем описании.

В одном из вариантов осуществления каррагенан представляет собой каррагенан, который получен из морских водорослей, таких как красные водоросли, включая любые из Gigartinales, Solieriaceae, Nerieaceae и Furcellariaceae.

Способы выделения каррагенана из подходящего источника (например, из морских водорослей, таких как красные водоросли) хорошо известны специалистам в данной области. Ниже приведен иллюстративный способ получения сортов рафинированного каррагенана.

Например, каррагенан можно экстрагировать из морских водорослей, таких как красные водоросли, в водный раствор, содержащий щелочи, такие как гидроксид натрия или калия. Щелочи удаляют из мо-

лекул некоторые из сульфатных групп и увеличивают образование 3,6-ангидрогалактозы, что приводит к большей прочности геля. Для удаления из него нерастворимого материала проводят центрифугирование и/или фильтрацию. Затем из полученного раствора каррагенана восстанавливают каррагенан (например, посредством осаждения хлоридом калия или спиртом), а затем, как правило, сушат. Продукт известен как рафинированный каррагенан.

Известно несколько представителей семейства каррагенанов, отличающихся по количеству в них сульфогрупп и/или других группы заместителей, включая каппа-каррагенан или йота-каррагенан. Виды каррагенанов можно различать, в том числе по степени и положению их сульфатирования, доле 3,6-ангидрогалактозы, а также по красным водорослям из которых их получают. Каррагенаны также варьируют по молекулярной массе, содержанию катионов и виду катионов. Прочность геля каррагенана должна превышать 1000 г/см². Прочность геля можно определять любым коммерчески доступным анализатором текстур.

В конкретном варианте осуществления каррагенан представляет собой каппа-каррагенан. Таким образом, каррагенан может представлять собой каппа-каррагенан, который экстрагируют из морских водорослей, таких как красные водоросли, включая любые из *Gigartinales*, *Solieriales*, *Gracilariales* и *Furcellariales*. Например, каппа-каррагенан можно получать из *Gracilaria lemaneiformis*, которые принадлежат семейству *Solieriales*. Например, каппа-каррагенан, используемый по настоящему изобретению, можно коммерчески приобретать под торговыми наименованиями гелакрин (Gelcarin™), гриндстед (GRINDSTED™), сатигель (Satiagel™), рафинированный каппа-каррагенан BLG или лаутагель (Lautagel) R.

Как правило, каппа-каррагенан содержит сложноэфирный сульфат и, в частности, приблизительно 22% сложноэфирного сульфата и 36% 3,6-ангидрогалактозы. Он может формировать термообратимый ломкий гель, и его широко используют в качестве гелеобразующего средства в пищевой промышленности с 1950-х годов.

Предпочтительно каппа-каррагенан представляет собой натриевую соль каппа-каррагенана. Натриевая соль каппа-каррагенана аффины к одновалентным/двухвалентным катионам (и, в частности, к ионам калия), которые стабилизируют зоны связи в пределах характеристически твердых и ломких гелей. Взаимодействия между натриевой солью каппа-каррагенана и одновалентными/двухвалентными катионами приводит к менее ломкому гелю.

Также предпочтительны каррагенаны со схожими с каппа-каррагенанами физико-химическими свойствами. Таким образом, каррагенан может представлять собой каррагенан, который содержит сложноэфирный сульфат и 3,6-ангидрогалактозу, например приблизительно 22% сложноэфирного сульфата и 36% 3,6-ангидрогалактозы. Также предпочтительно каррагенан находится в форме натриевой соли. Эти характеристики каппа-каррагенана можно определять на основе идентификации тестируемых параметров, приведенных в фармакопее Европы (8 изд.) или фармакопее Великобритании (2010, ISBN: 9780113228287).

Ксантановая камедь представляет собой высокомолекулярный внеклеточный гетерополисахарид, продуцируемый бактериями *Xanthomonas*. Она представляет собой водорастворимый полисахарид, состоящий из бета-(1,4)-связанного каркаса из D-глюкозы с трисахаридными цепями на чередующихся ангидроглюкозных единицах. Каждая боковая цепь содержит единицу глюконовой кислоты между двумя маннозными единицами. В большинстве окончаний маннозные единицы пирувиллированы, а ближайшая к основной цепи маннозная единица, как правило, несет связанную в 6 положении сложноэфирную ацетильную группу. В объем изобретения включены ксантановые камеди с варьирующими степенями ацетилирования и/или пирувиллирования. Также включены неацетилированные и непирувиллированные варианты ксантановых камедей, которые можно получать посредством культивирования мутантных штаммов *Xanthomonas* или получать химическими или ферментативными способами, проводимыми с обычной ксантановой камедью (т.е. ксантановой камедью с природным ацетилированием и/или пирувиллированием). Как правило, ксантановая камедь является устойчивой к действию кислот, щелочей и ферментов и демонстрирует синергическое набухание и вязкость при комбинировании с глюкоманнаном и каппа-каррагенаном.

Предпочтительно чистота ксантановой камеди составляет по меньшей мере 91%, например находится в диапазоне 91,0-117% или 91,0-108% (например, в диапазоне 91-100%); а вязкость составляет по меньшей мере 1000 мПа·с. Чистоту ксантановой камеди можно тестировать способом анализа чистоты, указанным в статье JECFA о ксантановой камеди, а вязкость можно тестировать способом определения вязкости, указанным в статье USP, BP или EP о ксантановой камеди с использованием вискозиметра. Следует понимать, что при любом используемом способе тестирования значения чистоты могут представлять собой измеренные значения, которые включают погрешности.

Также предпочтительно, если степень пирувиллирования составляет по меньшей мере 1,5%. Степень пирувиллирования можно определять, измеряя содержание пирувиноградной кислоты в ксантановой камеди способом, указанным в статьях Food Chemical Codex (FCC), Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives (JECFA), фармакопее США (USP), фармакопее Великобритании (BP) или фармакопее

Европы (ЕР) о ксантановой камеди.

Ксантановая камедь обеспечивает высоковязкий раствор при низких концентрациях. В отличие от других камедей, таких как карбоксиметилцеллюлоза (СМЦ), каррагенан, пектин и другие, вязкость раствора ксантановой камеди остается необычайно стабильной в широком диапазоне pH 2-12 в течение длительного периода времени.

Ксантановую камедь можно получать хорошо известным способом культивирования посредством осаждения изопропанолом из ферментационного бульона продуцирующих ксантановую камедь бактерий, таких как *Xanthomonas campestris*, *Xanthomonas carotata*, *Xanthomonas incanae*, *Xanthomonas begoniae*, *Xanthomonas papavericola*, *Xanthomonas translucens*, *Xanthomonas vasculorum* и *Xanthomonas hederae*. Все эти виды могут продуцировать ферментационный бульон с ксантановой камедью; однако предпочтительно, если ксантановую камедь для применения по настоящему изобретению получают из *Xanthomonas campestris*. Ксантановую камедь можно коммерчески получать под торговыми наименованиями ксантурал (XANTURAL®), кельтрол (KELTROL®), ксантан гриндстед (GRINDSTED™ Xanthan), сатиаксан (Satiaxane™), ксантановая камедь Ziboxan™ FuFeng.

Ксантановая камедь легкодоступна в виде натриевой, калиевой или кальциевой соли или в виде смеси натриевой, калиевой или кальциевой солей и с варьирующими уровнями пирувата и/или ацетилирования.

Под солью с одновалентным или двухвалентным катионом авторы понимают обозначение любой одновалентной или любой двухвалентной соли, известной специалисту в данной области. Одновалентная или двухвалентная соль может представлять собой соль калия, рубидия, цезия, аммония, натрия, лития, кальция, бария, магния или цинка. Предпочтительно одновалентная или двухвалентная соль, используемая по настоящему изобретению, представляет собой растворимую соль, которая способна предоставлять катион, а наиболее предпочтительно она представляет собой калиевую соль. Предпочтительно калиевая соль представляет собой водорастворимую калиевую соль. Примеры включают бикарбонат калия, хлорид калия, ацетат калия и цитрат калия. В предпочтительном варианте осуществления калиевая соль представляет собой бикарбонат калия. Соль предпочтительно представляет собой соль, которая участвует в желатинизации каппа-каррагенана.

Композиции по изобретению содержат эффективные количества глюкоманнана, каррагенана, ксантановой камеди и калиевой соли. Под "эффективным количеством" авторы понимают количество, которое обеспечивает желаемые характеристики вязкости и набухания (такие как характеристики, проиллюстрированные в примере 3). Эффективные количества глюкоманнана, каррагенана, ксантановой камеди и одновалентной или двухвалентной соли (такой как калиевая соль) представляют собой соответствующие количества каждого из этих компонентов, которые обеспечивают желаемые характеристики вязкости и набухания. Эффективные количества композиции также могут относиться к количествам композиции, которые обеспечивают желаемые характеристики вязкости и набухания при pH, сходных с pH желудка, и/или при pH, сходных с pH кишечника. Например, желаемые характеристики вязкости и набухания композиции можно получать при pH менее 3,5 (например, 1,2) и/или при pH 6-7,5 (например, 6,8). Следует понимать, что эти значения pH представляют собой значения, которые соответственно сходны с pH желудка и кишечника, и, таким образом, композиция может содержать эффективные количества перечисленных компонентов, которые обеспечивают указанные коэффициенты набухания в условиях (например, при значениях pH), сходных с условиями в желудке и/или условиями в кишечнике. Эффективные количества композиции также могут относиться к количествам композиции, которые обеспечивают желаемые характеристики вязкости и набухания при проглатывании индивидуумом.

Другим преимущественным свойством композиции по изобретению является ее способность к набуханию. Ее можно оценивать посредством коэффициента набухания, измеряемого в мл/г, что соответствует объему геля, формируемому после инкубации композиции в жидкости, деленному на исходную массу композиции до инкубации. Таким образом, в предпочтительном варианте осуществления композиция набухает при pH, сходном с pH желудка, и/или при pH, сходном с pH кишечника. Например, композиция может набухать при pH менее 3,5 (например, 1,2) и/или при pH 6-7,5 (например, 6,8). Следует понимать, что эти значения pH представляют собой значения pH, которые соответственно сходны с pH желудка и кишечника, и, таким образом, композиция может содержать эффективные количества перечисленных компонентов, которые обеспечивают набухание композиции в условиях (например, при pH), сходных с условиями в желудке и/или условиями в кишечнике. Под набуханием в условиях желудка и/или кишечника авторы понимают увеличение объема композиции под действием таких условий.

Характеристики набухания композиции при pH, сходном с pH желудка, или при pH, сходном с pH кишечника, можно имитировать, получая искусственный желудочный сок или имитированную жидкость кишечника. Пример получения искусственного желудочного сока и способа тестирования набухания дополнительно подробно изложен в примере 3.

В другом предпочтительном варианте осуществления композиция образует гель в условиях желудка или кишечника.

Следует отметить, что характеристики набухания композиции по настоящему изобретению в усло-

виях желудка, т.е. кислых условиях, являются более важными, так как они обеспечивают планируемое действие посредством формирования вязкой, густой и неперевариваемой гелевой структуры, которая увеличивает объем содержимого желудка и замедляет переход пищи из желудка в двенадцатиперстную кишку, таким образом, вызывая чувство насыщения или ощущение заполнения.

Доли глюкоманнана, каррагенана, ксантановой камеди и соли с одновалентным или двухвалентным катионом могут составлять приблизительно 30-50% мас./мас. глюкоманнана (например, приблизительно 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49 или 50% мас./мас.); приблизительно 15-25% мас./мас. каррагенана (например, приблизительно 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24 или 25% мас./мас.); приблизительно 10-25% мас./мас. ксантановой камеди (например, приблизительно 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24 или 25% мас./мас.) и приблизительно 10-30% мас./мас. калиевой соли (например, приблизительно 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29 или 30% мас./мас.). Предпочтительно глюкоманнан представляет собой глюкоманнан аморфофаллуса коньяк, каррагенан представляет собой каппа-каррагенан и соль с одновалентным или двухвалентным катионом представляет собой калиевую соль, такую как бикарбонат калия.

В предпочтительном варианте осуществления композиции содержит глюкоманнан (например, глюкоманнан аморфофаллуса коньяк) в количестве 30-50% мас./мас. от массы композиции.

В предпочтительном варианте осуществления композиции содержит каррагенан (например, каппа-каррагенан) в количестве 15-25% мас./мас. от массы композиции.

В предпочтительном варианте осуществления композиции содержит ксантановую камедь в количестве 10-25% мас./мас. от массы композиции.

В предпочтительном варианте осуществления композиции содержит соль с одновалентным или двухвалентным катионом в количестве 10-30% мас./мас. от массы композиции.

В предпочтительном варианте осуществления композиции содержит 40% мас./мас. глюкоманнана; 24% мас./мас. каррагенана; 16% мас./мас. ксантановой камеди и 20% мас./мас. калиевой соли. Предпочтительно глюкоманнан представляет собой глюкоманнан аморфофаллуса коньяк, каррагенан представляет собой каппа-каррагенан и соль с одновалентным или двухвалентным катионом представляет собой калиевую соль, такую как бикарбонат калия.

Как дополнительно описано ниже, композицию по изобретению, как правило, получают в форме, подходящей для перорального применения, например в форме капсулы. Иллюстративный состав содержит приблизительно 625 мг композиции. Таким образом, композиция может содержать приблизительно 220-280 мг глюкоманнана (например, приблизительно 220, 230, 240, 250, 260, 270 или 280 мг), приблизительно 140-160 мг каррагенана (например, приблизительно 140, 150 или 160 мг), приблизительно 90-110 мг ксантановой камеди (например, приблизительно 90, 100 или 110 мг) и приблизительно 90-160 мг калиевой соли (например, приблизительно 90, 100, 110, 120, 130, 140, 150 или 160 мг). В предпочтительном варианте осуществления композиции содержит 250 мг глюкоманнана; 150 мг каррагенана; 100 мг ксантановой камеди и 125 мг калиевой соли. Предпочтительно глюкоманнан представляет собой глюкоманнан аморфофаллуса коньяк, каррагенан представляет собой каппа-каррагенан и соль с одновалентным или двухвалентным катионом представляет собой калиевую соль, такую как бикарбонат калия.

Хотя средство по изобретению можно вводить отдельно, желательным может являться предоставление его в качестве фармацевтического состава совместно с одним или несколькими приемлемыми эксципиентами/разбавителями/носителями. Эксципиент/разбавитель/носитель(и) должны быть "приемлемыми" в смысле совместимости с терапевтическим средством и отсутствия вреда для их реципиентов. Таким образом, следует понимать, что изобретение относится к фармацевтической композиции, содержащей композицию по первому аспекту изобретения и фармацевтически приемлемый носитель, эксципиент или разбавитель. Предпочтительно используют эксципиент/разбавитель/носитель, подходящий для твердой дозированной формы.

При необходимости композиции по изобретению в целях удобства предоставляют в стандартных дозированных формах и их можно получать любым из способов, хорошо известных в области фармации и/или в производстве пероральных композиций. Такие способы включают этап смешивания активного ингредиента (например, композиции) с носителем, который состоит из одного или нескольких дополнительных ингредиентов. Как правило, составы получают посредством равномерного и тщательного смешивания активного ингредиента (например, композиция) с высокодисперсными твердыми носителями или жидкими носителями или и теми, и другими, а затем, если необходимо, придания продуктам формы.

Составы по настоящему изобретению, подходящие для перорального введения, можно предоставлять в виде дискретных единиц, таких как капсулы, саше или таблетки, где каждая содержит предопределенное количество композиции; в виде порошков или гранул; в виде растворов или суспензий в водных жидкостях или неводных жидкостях или в виде жидких эмульсий масло-в-воде или жидких эмульсий вода-в-масле. Композиции также можно представлять в виде болюсных составов, электуариев или паст. Безусловно, следует понимать, что состав представляет собой состав, который можно безопасно вводить пациенту, например, без риска удушья. По предпочтительному варианту осуществления настоящего изобретения дозированная форма композиции представляет собой капсулу.

Составы, подходящие для местного применения во рту, включают таблетки-леденцы, содержащие

активный ингредиент (например, композицию) в ароматизированной основе, как правило, сахарозе и гуммиарабике или трагаканте; капсулы или пастилки, содержащие активный ингредиент (например, композицию) в инертной основе, такой как желатин и глицерин или сахароза и гуммиарабик.

Следует понимать, что в дополнение к ингредиентам, конкретно указанным выше, составы по настоящему изобретению могут содержать другие средства, общепринятые в данной области, с учетом типа рассматриваемого состава, например средства, подходящие для перорального введения, могут включать ароматизаторы.

В предпочтительном варианте осуществления композиция по изобретению находится в форме капсулы (например, желатиновой капсулы), таблетки, порошка, сиропа, раствора, суспензии, саше или коктейля.

Следует понимать, что для перорального потребления композиции можно добавлять в пищу или напитки. Например, порошковую форму композиции можно смешивать с жидкостью (например, непастеризуемой жидкостью) с формированием водного напитка или смешивать с тестом для печения перед запеканием. Однако также следует понимать, что композиция не должна изменять безопасность пищевого или питьевого продукта.

Таким образом, изобретение также относится к пищевому или питьевому продукту, содержащему эффективное количество композиции по изобретению, содержащей глюкоманнан, каррагенан, ксантановую камедь и калиевую соль. Предпочтения для глюкоманнана, каррагенана, ксантановой камеди и калиевой соли и их долей включают предпочтения и доли, описанные выше. Пищевые продукты могут представлять собой пищевые добавки или заменители пищи. Примеры включают коктейли или смузи. Как правило, пищевые продукты или питьевые продукты по изобретению содержат приблизительно от 2 до приблизительно 50% мас./мас. (например, приблизительно от 2 до приблизительно 40%, или приблизительно от 2 до приблизительно 30%, или приблизительно от 2 до приблизительно 20%, или приблизительно от 2 до приблизительно 10%) композиции, содержащей глюкоманнан, каррагенан, ксантановую камедь и калиевую соль. Подобным образом, пищевые продукты или питьевые продукты, как правило, содержат приблизительно от 2 до приблизительно 20 г композиции на порцию (например, приблизительно от 3 до приблизительно 10 г или приблизительно от 4 до приблизительно 8 г на порцию).

Пищевые продукты или питьевые продукты дополнительно могут содержать дополнительные компоненты, такие как белки или аминокислоты, углеводы, липиды, витамины, микроэлементы и кофакторы, природные или искусственные ароматизаторы, красители или другие красящие добавки и консерванты.

В определенных вариантах осуществления композиция (или пищевой продукт, или питьевой продукт, содержащие композицию) дополнительно содержит одно или несколько терапевтических средств, таких как изменяющие всасывание средства, включая ингибитор липаз, например орлистат и цетилистат, ингибиторы альфа-амилазы, например экстракт белой фасоли, и ингибиторы альфа-глюкозидазы, например акарбозу и танины; изменяющие аппетит средства, включающие фармацевтические средства, например сибутрамин, фентермин, диэтилпропион, римонабант, бензфетамин, и нутрицевтические средства, например экстракт картофеля; изменяющие метаболизм средства, такие как монооксидин, экстракт зеленого чая, экстракт гарцинии камбоджийской, экстракт *Citrus aurantium*; снижающие уровень холестерина средства, включающие статины, например симвастатин, аторвастатин, ловастатин, правастатин и розувастатин, фибраты, например гемфиброзил, безафибрат, фенофибрат или ципрофибрат, усилители экскреции желчных кислот, например колестипол, холестирамин, и нутрицевтики, например фитостеролы; или любое их сочетание.

Хотя композицию по изобретению можно предоставлять в форме капсулы или в любой другой готовой форме, подходящей для перорального введения, следует понимать, что можно смешивать взятые отдельно глюкоманнан, каррагенан, ксантановую камедь и соль с одновалентным или двухвалентным катионом, такую как калиевая соль, непосредственно перед введением.

Второй аспект изобретения относится к композиции по первому аспекту изобретения для применения в медицине.

Третий аспект изобретения относится к способу получения композиции по первому аспекту изобретения или пищевого или питьевого продукта, содержащего эту композицию. Например, способ может включать комбинирование эффективного количества глюкоманнана, каррагенана, ксантановой камеди и соли с одновалентным или двухвалентным катионом с получением коэффициента набухания по меньшей мере 120 мл/г при pH, сходном с pH желудка, и/или с коэффициентом набухания по меньшей мере 250 мл/г при pH, сходном с pH кишечника. Например, способ может обеспечивать коэффициент набухания по меньшей мере 120 мл/г или по меньшей мере 250 мл/г при pH менее 3,5 (например, 1,2) и/или при pH 6-7,5 (например, 6,8). Следует понимать, что эти значения pH представляют собой значения, которые сходны с pH желудка и кишечника соответственно, и, таким образом, способ может включать комбинирование эффективного количества перечисленных компонентов для набухания в условиях (например, при pH), сходных с условиями в желудке и/или условиями в кишечнике. Как правило, коэффициент набухания измеряют по меньшей мере через 1, 2, 3 или 4 ч после воздействия указанных условий, а предпочтительно приблизительно через 4 ч после воздействия указанных условий. Предпочтения для глюко-

маннана, каррагенана, ксантановой камеди и калиевой соли, а также их относительных долей, включают предпочтения и доли, описанные выше в отношении первого аспекта изобретения.

В дополнительном варианте осуществления способ получения пищевого или питьевого продукта, содержащего композицию по первому аспекту изобретения, включает добавление эффективного количества глюкоманнана, каррагенана, ксантановой камеди и калия в пищевую или питьевую продукт.

Как указано выше, композиция по изобретению формирует вязкую, густую и неперевариваемую гелевую структуру в кислой среде желудка и/или щелочной среде кишечника. Полагают, что эта физическая структура увеличивает растяжение желудка и задерживает опорожнение желудка, таким образом, вызывая чувство насыщения или ощущение заполнения. Также полагают, что формирование вязкого гелевого матрикса захватывает питательные вещества и пищу, что приводит к сглаженной и пролонгированной реакции на глюкозу после приема пищи и, таким образом, снижает чувство голода и тягу к пище. Таким образом, композиция по изобретению полезна в регуляции общей массы тела.

Таким образом, четвертый аспект изобретения относится к способу обеспечения чувства насыщения, снижения аппетита, регуляции массы тела, борьбы с ожирением, регуляции уровня глюкозы в крови, борьбы с диабетом, снижения уровня холестерина в крови или борьбы с метаболическим синдромом, где способ включает введение индивидууму композиции, содержащей глюкоманнан; каррагенан; ксантановую камедь и калиевую соль.

Ожирение представляет собой патологическое состояние, при котором избыток жиров в организме накапливается до такой степени, что это может оказывать неблагоприятное воздействие на здоровье, приводя к сниженной продолжительности жизни и/или повышенным проблемам со здоровьем. Индивидуумом считают страдающими ожирением, когда их индекс массы тела (ИМТ), мера, получаемая делением массы индивидуума в килограммах на квадрат роста индивидуума в метрах, составляет 30 кг/м² или более.

Ожирение увеличивает вероятность различных заболеваний, в частности заболеваний сердца, диабета 2 типа, синдрома обструктивного апноэ во сне, определенных типов злокачественных опухолей и остеоартрита.

ИМТ рассчитывают, деля массу индивидуума на квадрат его или ее роста, как правило, выражаемого в метрах

$$\text{ИМТ} = \text{масса в кг} / \text{рост в м}^2.$$

В наиболее широко используемых определениях, принятых всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) в 1997 и опубликованных в 2000, установлены значения, приведенные в таблице ниже.

ИМТ	Классификация
< 18,5	дефицит массы
18,5–24,9	нормальная масса
25,0–29,9	избыточный вес
30,0–34,9	ожирение I степени
35,0–39,9	ожирение II степени
≥ 40,0	ожирение III степени

Метаболический синдром представляет собой комбинацию заболеваний, которые при совместном проявлении увеличивают риск развития у индивидуума таких заболеваний, как сердечно-сосудистые заболевания и диабет. Метаболический синдром также известен как метаболический синдром X, кардио-метаболический синдром, синдром X, синдром резистентности к инсулину, синдром Ривена (по имени Джеральда Ривена) и CHAOS (в Австралии).

Существует ряд различных определений метаболического синдрома, как указано далее:

Консенсусное всемирное определение метаболического синдрома международной диабетической федерацией (2006) представляет собой ожирение по центральному типу (определенное как охват талии с учитывающими этнические особенности значениями) и любые два из следующих:

повышенный уровень триглицеридов: >150 мг/дл (1,7 ммоль/л) или специализированное лечение этой патологии липидов;

сниженный холестерин HDL: <40 мг/дл (1,03 ммоль/л) у мужчин, <50 мг/дл (1,29 ммоль/л) у женщин или специализированное лечение этой патологии липидов;

повышенное артериальное давление (BP): систолическое BP >130 или диастолическое BP >85 мм Hg или лечение ранее диагностированной гипертензии;

повышенный уровень глюкозы в плазме натощак (FPG): >100 мг/дл (5,6 ммоль/л) или ранее диагностированный диабет 2 типа.

Если ИМТ индивидуума составляет более 30 кг/м², ожирение по центральному типу можно предполагать и охват талии измерять не нужно.

Критерии всемирной организации здравоохранения (1999) требуют присутствия любого из сахарного диабета, нарушенной толерантности к глюкозе, нарушенный уровень глюкозы натощак или резистентность к инсулину и двух из следующих:

артериальное давление: $\geq 140/90$ мм Hg;

дислипидемия: триглицериды (TG) $\geq 1,695$ ммоль/л и холестерин липопротеинов высокой плотности (HDL-C) $\leq 0,9$ ммоль/л (мужчины), $\leq 1,0$ ммоль/л (женщины);

ожирение по центральному типу: отношение талия:бедро $>0,90$ (мужчины); $>0,85$ (женщины) или индекс массы тела >30 кг/м²;

микроальбуминурия: отношение выведения альбумина с мочой ≥ 20 мкг/мин или отношение альбумин:креатинин ≥ 30 мг/г.

Европейская группа по изучению резистентности к инсулину (1999) требует наличия резистентности к инсулину, определенной как наибольшие 25% от значений инсулина натощак среди индивидуумов, не страдающих диабетом, и любых двух или более из следующих:

ожирение по центральному типу: охват талии ≥ 94 см (мужчины), ≥ 80 см (женщины),

дислипидемия: TG $\geq 2,0$ ммоль/л и/или HDL-C $<1,0$ ммоль/л или лечение дислипидемии,

гипертензия: артериальное давление $\geq 140/90$ мм рт.ст. или лечение антигипертензивными средствами,

глюкоза в плазме натощак $\geq 6,1$ ммоль/л.

3-я панель Национальной образовательной программы США по холестерину (2001) требует по меньшей мере трех из следующего:

ожирение по центральному типу: охват талии ≥ 102 см или 40 дюймов (мужчины), ≥ 88 см или 36 дюймов (женщины),

дислипидемия: TG $\geq 1,7$ ммоль/л (150 мг/дл),

дислипидемия: HDL-C <40 мг/дл (мужчины), <50 мг/дл (женщины),

артериальное давление $\geq 130/85$ мм рт.ст. или лечение гипертензии,

глюкоза в плазме натощак $\geq 6,1$ ммоль/л (110 мг/дл).

В определенных вариантах осуществления метаболический синдром определен в соответствии с консенсусным всемирным определением метаболического синдрома Международной Федерацией Диабета (2006).

В определенных вариантах осуществления метаболический синдром определен в соответствии с критериями Всемирной Организации Здравоохранения (1999).

В определенных вариантах осуществления метаболический синдром определен в соответствии с Европейской группой по изучению резистентности к инсулину (1999).

В определенных вариантах осуществления метаболический синдром определен в соответствии с 3-й панелью Национальной образовательной программы США по холестерину (2001).

Таким образом, изобретение включает композицию, содержащую глюкоманнан; каррагенан, ксантановую камедь и калиевую соль для применения в обеспечении чувства насыщения, снижения аппетита, регуляции массы тела, борьбы с ожирением, регуляции уровня глюкозы в крови, борьбы с диабетом, снижения уровня холестерина в крови или борьбы с метаболическим синдромом.

Подобным образом, изобретение также включает применение композиции, содержащей глюкоманнан, каррагенан, ксантановую камедь и калиевую соль, в производстве лекарственного средства для обеспечения чувства насыщения, снижения аппетита, регуляции массы, борьбы с ожирением, регуляции уровня глюкозы в крови, борьбы с диабетом, снижения уровня холестерина в крови или борьбы с метаболическим синдромом.

Предпочтения для композиции включают предпочтения, описанные выше в отношении первого аспекта изобретения. Таким образом, следует понимать, что способ по пятому аспекту изобретения включает введение композиции по первому аспекту изобретения индивидууму. Предпочтительно, если глюкоманнан представляет собой глюкоманнан аморфоллуса коньяк, каррагенан представляет собой каппа-каррагенан и калиевая соль представляет собой бикарбонат калия. Также предпочтительно, чтобы композиция содержала 40% мас./мас. глюкоманнана; 24% мас./мас. каррагенана; 16% мас./мас. ксантановой камеди и 20% мас./мас. калиевой соли.

В определенных вариантах осуществления индивидуум представляет собой человека, примата, корову, овцу, лошадь, свинью, птицу, грызуна (такого как мышь или крыса), кошку или собаку. Предпочтительно индивидуум представляет собой человека.

Композицию можно вводить перед приемом пищи (например, по меньшей мере приблизительно за 120, 110, 100, 90, 80, 70, 60, 50, 40, 30, 20 или 10 мин перед приемом пищи), в течение приема пищи (включая прием в качестве части пищи), после приема пищи (например, по меньшей мере приблизительно через 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 110 или 120 мин после приема пищи) или в любой момент между двумя приемами пищи. Предпочтительно композицию принимают в любой момент перед или после приема пищи.

Предпочтительно композицию вводят индивидууму за 30-60 мин перед приемом пищи, например приблизительно за 30, 40, 50 или 60 мин перед приемом пищи.

Следует понимать, что композицию можно вводить индивидууму раз в сутки, дважды в сутки, трижды в сутки или более. Предпочтительно композицию вводят трижды в сутки, а наиболее предпочти-

тельно за 30-60 мин перед приемом пищи.

Подходящие величины доз могут включать предопределенное количество активной композиции, рассчитанное так, чтобы оказывать желаемое терапевтическое действие, в ассоциации с требуемым разбавителем, и/или носителем, и/или эксципиентом. Терапевтически эффективное количество может определять медицинский работник, являющийся специалистом в данной области, на основе таких характеристик пациента, как возраст, масса тела, пол, состояние, осложнения, другие заболевания и т.д., как хорошо известно в данной области.

В конкретном варианте осуществления композицию вводят в форме капсулы, содержащей 250 мг глюкоманнана (например, глюкоманнана аморфофаллуса коньяк), 150 мг каррагенана (например, каппа-каррагенана), 100 мг ксантановой камеди и 125 мг калиевой соли (например, бикарбоната калия). Предпочтительно принимают две таких капсулы приблизительно с 250 мл воды перед приемом пищи, например за 30-60 мин перед приемом пищи, необязательно трижды в сутки.

В одном из вариантов осуществления пятого аспекта изобретения способ или применение также могут включать введение индивидууму одного или нескольких терапевтических средств, таких как изменяющие всасывание средства; изменяющие аппетит средства; изменяющие метаболизм средства; снижающие уровень холестерина средства или любое их сочетание, как указано в предшествующем описании.

Следует понимать, что композицию по изобретению, как правило, вводят отдельно от одного или нескольких терапевтических средств. В таком варианте осуществления композицию и дополнительные одно или несколько терапевтических средств можно вводить последовательно или их можно вводить, по существу, одновременно, различными путями введения или одним и тем же путем введения (например, перорально). Однако следует понимать, что в некоторых случаях пригодным может являться комбинированный состав. Таким образом, в определенных вариантах осуществления композиция, фармацевтическая композиция, пищевой продукт или питьевой продукт по изобретению могут дополнительно содержать одно или несколько дополнительных терапевтических средств.

Таким образом, изобретение включает одно или несколько терапевтических средств (таких как средство против ожирения, нутрицевтик против ожирения или средство подавления аппетита, включая любые один или несколько из конкретных примеров, приведенных выше) для применения в обеспечении чувства насыщения, снижения аппетита, регуляции массы тела, борьбы с ожирением, регуляции уровня глюкозы в крови, борьбы с диабетом, снижения уровня холестерина в крови или борьбы с метаболическим синдромом у индивидуума, где индивидууму вводят композицию по первому аспекту изобретения. Подобным образом, изобретение включает композицию по первому аспекту изобретения для применения в обеспечении чувства насыщения, снижения аппетита, регуляции массы, борьбы с ожирением, регуляции уровня глюкозы в крови, борьбы с диабетом, снижения уровня холестерина в крови или борьбы с метаболическим синдромом у индивидуума, где индивидууму вводят одно или несколько терапевтических средств (таких как средство против ожирения, нутрицевтик против ожирения или средство подавления аппетита, включая любые один или несколько из конкретных примеров, приведенных выше).

Примеры

Пример 1. Иллюстративная композиция по изобретению.

1. Описание продукта.

IQR-AK-102 представляет собой продукт в форме капсулы, содержащий следующие активные ингредиенты:

- a) 40% мас./мас. глюкоманнана аморфофаллуса коньяк,
- b) 24% мас./мас. каппа-каррагенана,
- c) 16% мас./мас. ксантановой камеди,
- d) 20% мас./мас. бикарбоната калия.

Композиция обеспечивает предназначенное для нее действие, вызывая чувство насыщения/ощущение заполнения, что затем снижает чувство голода и тягу к пище.

Четыре активных ингредиента в композиции: очищенный глюкоманнан аморфофаллуса коньяк, каппа-каррагенан, ксантановая камедь и бикарбонат калия действуют синергически с формированием вязкой, густой и неперевариваемой гелевой структуры в кислой среде желудка или щелочной среде кишечника. Эта физическая структура увеличивает растяжение желудка и задерживает опорожнение желудка, таким образом, вызывая чувство насыщения или ощущение заполнения. Формирование вязкого гелевого матрикса захватывает питательные вещества и пищу, что приводит к сглаженной и пролонгированной реакции на глюкозу после приема пищи, и, таким образом, снижает чувство голода и тягу к пище. Таким образом, композиция показана для лечения и профилактики ожирения и для регуляции общей массы.

2. Иллюстративные применения.

2.1 Показания.

Композиция обеспечивает предназначенное для нее действие, вызывая чувство насыщения/ощущение заполнения, что затем снижает чувство голода и тягу к пище. Композиция предназначена для лечения и профилактики ожирения и для регуляции общей массы.

2.2 Рекомендуемая доза.

Каждая капсула композиции содержит 250 мг очищенного глюкоманнана аморфофаллуса коньяк, 150 мг каппа-каррагенана, 100 мг ксантановой камеди и 125 мг бикарбоната калия. Рекомендуемая доза композиции составляет две капсулы для приема внутрь с полным стаканом воды (приблизительно 250 мл), за 30-60 мин перед основным приемом пищи (три приема/сутки).

Пример 2. Испытание коэффициента набухания.

Определение коэффициента набухания проводят в системе *in vitro*, имитирующей условия в желудке *in vivo*, модифицированным способом тестирования коэффициента набухания из фармакопеи Европы (Ph Eur. 2.8.4). Условия в желудке можно имитировать *in vitro*, используя искусственный желудочный сок без ферментов, получаемый растворением 2,0 г NaCl в 7 мл концентрированной HCl с последующим разведением дистиллированной водой до 1000 мл (см. USP).

В мерный цилиндр (тестовая модель) добавляют 1 мл абсолютного спирта, 0,05 г тестируемого материала и 25 мл раствора искусственного желудочного сока. Тестовую модель перемешивают и инкубируют. Наблюдают два отчетливых слоя и объем слоя геля демонстрирует характеристики набухания тестируемого материала.

Коэффициент набухания можно получать посредством объема в миллилитрах, занятого известной массой тестируемого материала, после инкубации при комнатной температуре в течение 4 ч, т.е.

Рассчитанный коэффициент набухания (мл/г)=зарегистрированный объем/масса образца для трех тестовых моделей.

Способность к относительному набуханию (в виде процентов) можно получать посредством отношения объема набухания тестируемого образца и композиции, т.е.

Рассчитанная способность к относительному набуханию=(объем набухания тестируемого образца/объем набухания композиции)×100% для трех тестовых моделей.

Табл. 1 демонстрирует данные коэффициента набухания для композиции IQR-AK-102 в искусственном желудочном соке и имитируемой жидкости кишечника соответственно, сходных с условиями в желудке и кишечнике.

Таблица 1

Тестируемый материал	Тестируемые условия	Коэффициент набухания (мл/г)	Кратность **
IQR-AK-102	pH 1,2	> 120	> 80
	pH 6,8	> 250	> 150

** - кратность=объем формируемого геля/объем тестируемого материала

~ объем порошка=масса тестируемого материала/объемная плотность тестируемого материала.

Пример 3. Способность иллюстративной композиции по изобретению к относительному набуханию.

Табл. 2 демонстрирует средний объем набухания (мл) для различных тестируемых образцов. Способность к относительному набуханию (%) представлена на чертеже.

Таблица 2

Тестируемый образец	Средний объем набухания (мл)
25 мг глюкоманнана (G)+25 мг KHC ₃ O ₃	1,25
15 мг каппа-каррагенана (KC)+25 мг KHC ₃ O ₃	2,67
10 мг ксантановой камеди (X)+25 мг KHC ₃ O ₃	0,00
25 мг бикарбоната калия (KHC ₃ O ₃)	0,00
IQR-AK-102 (25 мг G+15 мг KC+10 мг X+25 мг KHC ₃ O ₃)	25,00

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Композиция, способная к набуханию при pH, сходном с pH желудка, и/или при pH, сходном с pH кишечника, содержащая

глюкоманнан,

каррагенан,

ксантановую камедь и

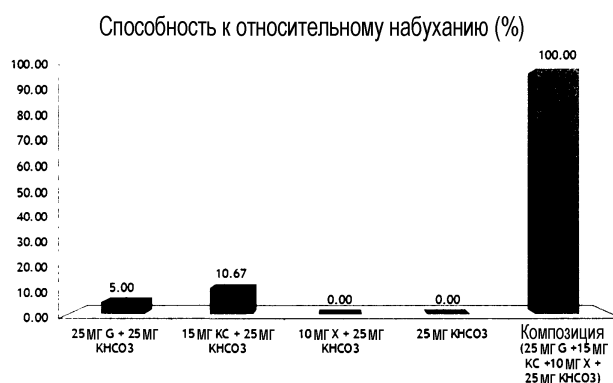
соль с одновалентным или двухвалентным катионом;

где указанная соль с одновалентным или двухвалентным катионом представляет собой соль калия, рубидия, цезия, аммония, натрия, лития, кальция, бария, магния или цинка; и

где указанный глюкоманнан присутствует в количестве 30-50% мас./мас. от массы композиции, и указанный каррагенан присутствует в количестве 15-25% мас./мас. от массы композиции, и указанная ксантановая камедь присутствует в количестве 10-25% мас./мас. от массы композиции, и указанная соль с одновалентным или двухвалентным катионом присутствует в количестве 10-30% мас./мас. от массы

композиции.

2. Композиция по п.1, где глюкоманнан представляет собой глюкоманнан аморфофаллуса коньяк.
3. Композиция по п.1 или 2, где каррагенан получен из красных водорослей.
4. Композиция по п.3, где красные водоросли выбраны из группы, состоящей из Gigartinaceae; Solieriaceae; Nypheaceae и Furcellariaceae.
5. Композиция по любому из пп.1-4, где каррагенан представляет собой каппа-каррагенан или йота-каррагенан.
6. Композиция по любому из пп.1-5, где соль с одновалентным или двухвалентным катионом представляет собой водорастворимую калиевую соль.
7. Композиция по п.6, где калиевая соль выбрана из группы, состоящей из бикарбоната калия, хлорида калия, ацетата калия, фосфата калия и цитрата калия.
8. Композиция по любому из пп.1-7, содержащая 40% мас./мас. глюкоманнана, 24% мас./мас. каррагенана, 16% мас./мас. ксантановой камеди и 20% мас./мас. соли с одновалентным или двухвалентным катионом.
9. Композиция по любому из пп.1-8, содержащая 220-280 мг глюкоманнана, 140-160 мг каррагенана, 90-110 мг ксантановой камеди и 90-160 мг соли с одновалентным или двухвалентным катионом.
10. Композиция по любому из пп.1-9, содержащая 250 мг глюкоманнана, 150 мг каррагенана, 100 мг ксантановой камеди и 125 мг соли с одновалентным или двухвалентным катионом.
11. Композиция по любому из пп.1-10, где коэффициент набухания композиции составляет по меньшей мере 120 мл/г при pH, сходном с pH желудка.
12. Композиция по любому из пп.1-11, где коэффициент набухания композиции составляет по меньшей мере 250 мл/г при pH, сходном с pH кишечника.
13. Композиция по любому из пп.1-12, где объем набухания композиции увеличивается по меньшей мере в 80 раз.
14. Композиция по любому из пп.1-13, где композиция набухает при pH, сходном с pH желудка или pH кишечника.
15. Композиция по любому из пп.1-14, где композиция увеличивает вязкость при pH, сходном с pH желудка или pH кишечника.
16. Композиция по любому из пп.1-15, где композиция образует гель при pH, сходном с pH желудка или pH кишечника.
17. Композиция по любому из пп.1-16, где композиция находится в форме капсулы, таблетки, порошка, сиропа, раствора, суспензии, саше или коктейля.
18. Композиция по любому из пп.1-17, где композиция представляет собой пищевой продукт или питьевой продукт, такой как диетическая добавка, заменитель пищи или пищевая добавка.
19. Композиция по любому из пп.1-18, где композиция дополнительно содержит терапевтическое средство, такое как изменяющее всасывание средство, изменяющее аппетит средство, изменяющее метаболизм средство, снижающее уровень холестерина средство или любое их сочетание.
20. Фармацевтическая композиция, содержащая композицию по любому из пп.1-19 и фармацевтически приемлемый носитель, и/или эксципиент, и/или разбавитель.
21. Применение композиции по любому из пп.1-19 в производстве лекарственного средства для обеспечения чувства насыщения, снижения аппетита и регуляции массы тела.
22. Способ обеспечения чувства насыщения, снижения аппетита и регуляции массы тела, где способ включает введение индивидууму композиции по любому из пп.1-19.



Евразийская патентная организация, ЕАПВ

Россия, 109012, Москва, Малый Черкасский пер., 2