



(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2021.08.31

(21) Номер заявки
201791173

(22) Дата подачи заявки
2015.11.26

(51) Int. Cl. *A61K 36/87* (2006.01)
A61K 45/06 (2006.01)
A61K 31/05 (2006.01)
A61K 31/7004 (2006.01)
A61P 3/04 (2006.01)
A61P 3/10 (2006.01)

(54) КОМПОЗИЦИЯ, СОДЕРЖАЩАЯ ПЕНТОЗУ И ПОЛИФЕНОЛЬНОЕ СОЕДИНЕНИЕ

(31) PI2014703552

(32) 2014.11.27

(33) MY

(43) 2018.01.31

(86) PCT/MY2015/000098

(87) WO 2016/085321 2016.06.02

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

(72) Изобретатель:
Чонг Пее Вин, Тан Бее Кван (MY)

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

(56) JOHNSTON CAROL S ET AL.: "Vinegar: medicinal uses and antiglycemic effect.", MEDGENMED : MEDSCAPE GENERAL MEDICINE, vol. 8, no. 2, 61, 2006, pages 1-10, XP002755100, Retrieved from the Internet: URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1785201/> [retrieved on 2016-03-04] page 4

TOMMASO R.I. CATALDI ET AL.: "Determination of Free Proline and Monosaccharides in Wine Samples by High-Performance Anion-Exchange Chromatography with Pulsed Amperometric Detection (HPAEC-PAD)", JOURNAL OF AGRICULTURAL AND FOOD CHEMISTRY, vol. 51, no. 13, 1 June 2003 (2003-06-01), pages 3737-3742, XP055255030, US, ISSN: 0021-8561, DOI: 10.1021/jf034069c, tables 4, 5

COCCHI M ET AL.: "Simultaneous determination of sugars and organic acids in aged vinegars and chemometric data analysis", TALANTA, vol. 69, no. 5, 15 July 2006 (2006-07-15), pages 1166-1175, XP025000703, ELSEVIER, AMSTERDAM, NL, ISSN: 0039-9140, DOI: 10.1016/J.TALANTA.2005.12.032 [retrieved on 2006-07-15] figure 3

DATABASE WPI Week 201301, Thomson Scientific, London, GB; AN 2012-P96577 XP002755101, & CN 102 630 753 A (SUZHOU XIANKUO BIOTECHNOLOGY CO LTD) 15 August 2012 (2012-08-15) abstract

DATABASE WPI Week 201312, Thomson Scientific, London, GB; AN 2012-N84165 XP002755102, & CN 102 614 203 A (SUZHOU XIANKUO BIOTECHNOLOGY CO LTD) 1 August 2012 (2012-08-01) abstract

MELTEM YILMAZER-MUSA ET AL.: "Grape Seed and Tea Extracts and Catechin 3-Gallates Are Potent Inhibitors of [alpha]-Amylase and [alpha]-Glucosidase Activity", JOURNAL OF AGRICULTURAL AND FOOD CHEMISTRY, vol. 60, no. 36, 12 September 2012 (2012-09-12), pages 8924-8929, XP055255086, US ISSN: 0021-8561, DOI: 10.1021/jf301147n, figure 1

ZHANG L ET AL.: "Grape skin extract inhibits mammalian intestinal alpha-glucosidase activity and suppresses postprandial glycemic response in streptozocin-treated mice", FOOD CHEMISTRY, vol. 126, no. 2, 15 May 2011 (2011-05-15), pages 466-471, XP027571810, ELSEVIER LTD, NL, ISSN: 0308-8146 [retrieved on 2010-12-22] figure 5

HOGAN SHELLY ET AL.: "Antioxidant rich grape pomace extract suppresses postprandial hyperglycemia in diabetic mice by specifically inhibiting alpha-glucosidase", NUTRITION & METABOLISM, vol. 7, no. 1, 27 August 2010 (2010-08-27), page 71, XP021080338, BIOMED CENTRAL, LONDON, GB, ISSN: 1743-7075, DOI: 10.1186/1743-7075-7-71, figure 1

SERI K ET AL.: "l-Arabinose selectively inhibits intestinal sucrase in an uncompetitive manner and suppresses glycemic response after sucrose ingestion in animals", METABOLISM, CLINICAL AND EXPERIMENTAL, vol. 45, no. 11, 1 November 1996 (1996-11-01), pages 1368-1374, XP004538505, W.B. SAUNDERS CO., PHILADELPHIA, PA, US, ISSN: 0026-0495, DOI: 10.1016/S0026-0495(96)90117-1, figure 1

JP-A-2010059105

(57) Настоящее изобретение относится к композиции для ингибирования α -глюкозидазы, α -амилазы, липазы и трипсина, содержащей пентозу и одно или несколько полифенольных соединений, при этом композиция содержит по меньшей мере приблизительно 20% мас./мас. L-арабинозы и по меньшей мере приблизительно 2% мас./мас. экстракта из виноградных выжимок от общей массы композиции, где экстракт из виноградных выжимок содержит по меньшей мере приблизительно 25% мас./мас. танинов. Изобретение далее включает способ ингибирования α -глюкозидазы, α -амилазы, липазы и трипсина in vivo, где указанный способ включает приведение фермента в контакт с указанной композицией. Композиция по изобретению эффективна для лечения или

профилактики у индивидуума ожирения, и/или метаболического синдрома, и/или гипергликемии, и/или гиперлипидемии.

038456 B1

038456 B1

Область техники

Настоящее изобретение относится к композициям, содержащим пентозу и одно или несколько полифенольных соединений, и к применению указанных композиций для регуляции или снижения всасывания глюкозы и/или липидов в кровь индивидуума и/или поступления индивидууму калорий из пищевых белков. Композицию можно использовать для лечения или профилактики ожирения и/или метаболического синдрома у индивидуума.

Уровень техники, предшествующий изобретению

Избыточный вес или ожирение является результатом хронического дисбаланса между потреблением пищи и расходом энергии. Он может являться результатом высокого уровня поступления энергии, который превосходит расход энергии организмом, что может являться результатом переизбытка, неактивного или сидячего образа жизни, генетических факторов или семейного анамнеза, патологических состояний и/или других факторов. Полагают, что это состояние затрагивает более одного миллиарда взрослых индивидуумов во всем мире и растет с избыточным потреблением рафинированных углеводов. У индивидуумов с ожирением или избыточным весом существует повышенный риск различных типов метаболического синдрома, в частности сердечнососудистых патологических состояний и диабета II типа. Рассчитано, что постепенная потеря массы 5 кг может обуславливать 55% снижение риска диабета (Hamman, RF et al, 2006). Снижение массы также было ассоциировано с существенным снижением риска сердечно-сосудистых заболеваний (Lavie, Milani & Ventura, 2009). Таким образом, регуляция массы тела приобрела в современном здравоохранении ключевое значение.

Для борьбы с ожирением или избытком массы тела или их профилактики одним из основных решений может являться изменение образа жизни. Однако, так как физическая активность в развитых странах продолжает снижаться и осуществление изменения образа жизни может представлять затруднения, контроль потребления или поступления калорий явился более компромиссным и эффективным способом регуляции массы для 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 средства 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.

Таким образом, желательны лечебные средства для снижения поглощения пищевых жиров, белков и углеводов.

Сущность изобретения

Настоящее изобретение представляет собой композицию для ингибирования α -глюкозидазы, α -амилазы, липазы и трипсина, содержащую пентозу и одно или несколько полифенольных соединений, при этом композиция содержит по меньшей мере приблизительно 20% мас./мас. L-арабинозы и по меньшей мере приблизительно 2% мас./мас. экстракта из виноградных выжимок от общей массы композиции, где экстракт из виноградных выжимок содержит по меньшей мере приблизительно 25% мас./мас. танинов.

Предпочтительно, где L-арабиноза получена из растения *Zea mays*.

Согласно изобретению экстракт из виноградных выжимок может содержать от приблизительно 25% мас./мас. до приблизительно 40% мас./мас. танинов, где массовое соотношение L-арабинозы и экстракта из виноградных выжимок составляет от приблизительно 95:5 до приблизительно 40:60, предпочтительно массовое соотношение L-арабинозы и экстракта из виноградных выжимок составляет от приблизительно 60:40 до приблизительно 40:60.

Композиция по изобретению может дополнительно содержать диетические пищевые волокна растительного и/или нерастительного происхождения. Предпочтительно пищевые волокна получены из видов *Abelmoschus*.

В определенных вариантах осуществления композиция представляет собой продукт питания, биологически активную добавку, напиток, добавку для напитка, диетическую добавку, пищевую добавку, корм для животных или кормовую добавку.

Изобретение также включает фармацевтическую композицию, которая содержит охарактеризованную выше композицию и фармацевтически приемлемый носитель, и/или эксципиент, и/или разбавитель.

Предпочтительно данная композиция находится в форме перорального препарата, который может представлять собой капсулу, таблетку, порошок, сироп, раствор, суспензию, саше или коктейль.

Далее, изобретение включает способ ингибирования α -глюкозидазы, α -амилазы, липазы и трипсина *in vitro*, где указанный способ включает приведение фермента в контакт с вышеприведенной композицией или фармацевтической композицией по изобретению.

Кроме того, изобретение включает способ ингибирования α -глюкозидазы, α -амилазы, липазы и трипсина *in vivo*, где указанный способ включает приведение фермента в контакт с вышеприведенной композицией или фармацевтической композицией по изобретению.

В соответствии с указанным способом композицию вводят индивидууму приблизительно за 15-60 мин до или приблизительно через 15-60 мин после приема пищи.

Предпочтительно композиция, применяемая в указанном способе, содержит приблизительно 20% мас./мас. L-арабинозы и приблизительно 4% мас./мас. экстракта из виноградных выжимок от общей массы композиции, где экстракт из виноградных выжимок содержит по меньшей мере приблизительно 25% мас./мас. танинов.

Подробное описание изобретения

Настоящее изобретение, по меньшей мере частично, основано на неожиданном открытии, что комбинация пентозы (например, L-арабинозы) и одного или нескольких полифенольных соединений (например, получаемых из растений танинов) можно использовать для регуляции, например снижения, всасывания глюкозы (сахара) и/или липидов у индивидуума и/или переваривания пищевых белков, углеводов и/или жиров и поступления калорий из указанных пищевых белков, углеводов и/или жиров у индивидуума. Не ограничиваясь конкретной теорией, полагают, что композиция ингибирует активность ферментов, таких как α -глюкозидаза, α -амилаза, липаза и протеаза (например, трипсин) в желудочно-кишечном тракте.

Композиция содержит пентозу (моносахарид с пятью атомами углерода), например альдопентозу (с альдегидной функциональной группой в положении 1 углеродной цепи) и/или кетопентозу (с кетонной функциональной группой в положении 2 или 3 углеродной цепи). В определенных вариантах осуществления пентоза представляет собой L-пентозу, например L-альдопентозу или L-кетопентозу. В определенных вариантах осуществления пентоза представляет собой D-пентозу, например D-альдопентозу или D-кетопентозу. В определенных вариантах осуществления пентоза представляет собой альдопентозу, выбранную из L-арабинозы, D-лихисозы, L-лихисозы, D-рибозы, L-рибозы, D-ксилозы, L-ксилозы и их смесей. В определенных вариантах осуществления пентоза выбрана из L-арабинозы, L-лихисозы, L-рибозы, L-ксилозы и их смесей. В определенных вариантах осуществления пентоза представляет собой L-арабинозу. Таким образом, в определенных вариантах осуществления композиция содержит L-арабинозу. В определенных вариантах осуществления L-арабинозу получают из растений. В определенных вариантах осуществления L-арабинозу получают из растения *Zea mays*, например кукурузы, или получают из гуммиарабика. Другие источники L-арабинозы включают жом сахарного тростника, древесные материалы (целлюлоза), такие как пшеница, рожь, рис и пектиновые вещества из пульпы свеклы и яблок, а также определенные растительные камеди.

Композиция по настоящему изобретению дополнительно содержит одно или несколько полифенольных соединений. В определенных вариантах осуществления одно или несколько полифенольных соединений получают из растений. В определенных вариантах осуществления одно или несколько получаемых из растений полифенольных соединений получают из танинов растений. В определенных вариантах осуществления получаемые из растений танины представляют собой конденсированные танины и/или гидролизуемые танины. Конденсированные танины также известны как проантоцианидины, из которых получают антоцианидины.

Гидролизуемые танины включают галлотанины и эллагитанины.

В определенных вариантах осуществления получаемые из растений танины получают из растений видов *Vitis*, например *Vitis vinifera* и/или *Vitis rotundifolia*. В определенных вариантах осуществления получаемые из растений танины получают из *Vitis vinifera*. В определенных вариантах осуществления получаемые из растений танины содержатся (т.е. являются компонентами) в винограде, включая плодоножку, кожицу, мякоть и семена винограда. В определенных вариантах осуществления получаемые из растений танины содержатся в экстракте из виноградных выжимок. Экстракт из виноградных выжимок содержит твердые остатки винограда после прессования, например для получения сока. Как правило, он содержит кожицу, мякоть, семена и плодоножки. Экстракт из виноградных выжимок представляет собой коричневый и вязкий порошок, получаемый из водного экстракта виноградных выжимок. В определенных вариантах осуществления экстракт из виноградных выжимок получают из сортов шардоне, гренаш, шираз, кариньян, мурведр, кунуаз и/или аликанте.

Экстракт из виноградных выжимок может содержать танины и другие типы полифенольных соединений. В определенных вариантах осуществления экстракт из виноградных выжимок (и, таким образом, композиция) содержит конденсированные танины и гидролизуемые танины. В определенных вариантах осуществления конденсированные танины обладают более высокой относительно гидролизуемых танинов активностью в отношении связывающего пищеварительные ферменты действия.

В определенных вариантах осуществления экстракт из виноградных выжимок содержит по меньшей мере приблизительно 1% мас./мас. танинов, т.е. от общей массы экстракта из виноградных выжимок, например, по меньшей мере приблизительно 2% мас./мас. танинов, или по меньшей мере приблизительно 3% мас./мас. танинов, или по меньшей мере приблизительно 5% мас./мас. танинов, или по меньшей мере приблизительно 10% мас./мас. танинов, или по меньшей мере приблизительно 15% мас./мас. танинов, или по меньшей мере приблизительно 20% мас./мас. танинов, или по меньшей мере приблизительно 25% мас./мас., или по меньшей мере приблизительно 30% мас./мас. танинов. В определенных вариантах осуществления экстракт из виноградных выжимок содержит приблизительно от 20% мас./мас.

30% мас./мас. до приблизительно 40% мас./мас. танинов, или приблизительно от 32% мас./мас. до приблизительно 38% мас./мас. танинов, или приблизительно от 33% мас./мас. до приблизительно 35% мас./мас. танинов.

В определенных вариантах осуществления композиция дополнительно содержит пищевые волокна растительного и/или нерастительного происхождения. Термин "пищевые волокна", используемый в настоящем документе, имеет обычное для этого термина значение. Как правило, его рассматривают как неперевариваемую часть пищи, получаемой из растений. Как правило, существуют два основных компонента пищевых волокон: растворимые волокна, которые растворяются в воде, и нерастворимые волокна, которые не растворяются в воде. Растворимые волокна включают хитозан, гуммиарабик, гуаровую камедь, низкометоксилированный и высокометоксилированный пектин, бета-глюканы овса и/или ячменя, каррагенан, подорожник, циклодекстрин и их производные. Нерастворимые волокна включают волокна овсяной шелухи, волокна шелухи гороха, волокна шелухи сои, волокна семян сои, волокна сахарной свеклы, целлюлозу, отруби кукурузы и их производные. В определенных вариантах осуществления пищевые волокна получают из видов *Abelmoschus*. В определенных вариантах осуществления пищевые волокна представляют собой порошок или волокна окры. В определенных вариантах осуществления композиция содержит приблизительно от 0,1% до приблизительно 90% по массе пищевых волокон, например приблизительно от 1% до приблизительно 80% по массе, или приблизительно от 1% до приблизительно 70% по массе, или приблизительно от 1% до приблизительно 60% по массе, или приблизительно от 1% до приблизительно 50% по массе, или приблизительно от 5% до приблизительно 50% по массе, или приблизительно от 10% до приблизительно 50% по массе, или приблизительно от 20% до приблизительно 50% по массе пищевых волокон от общей массы композиции.

В определенных вариантах осуществления композиция дополнительно содержит другие биологически активные средства, например биологически активные средства, подходящие для лечения ожирения и/или метаболических заболеваний, таких как метаболический синдром. В определенных вариантах осуществления биологически активное средство выбрано из группы, состоящей из изменяющих всасывание средств, включая ингибиторы липаз, например орлистат и цетилистат, связывающие жиры средства, например дегидратированный порошок кладодия *Opuntia ficus indica*, ингибиторы альфа-амилазы, например экстракт белой фасоли, и ингибиторы альфа-глюкозидазы, например акарбоза и танины; изменяющие аппетит средства, включая фармацевтические средства, например сибутрамин, фентермин, диэтилпропион, римонабант, бензфетамин и нутрицевтические средства, например экстракт и белки картофеля; изменяющие метаболизм средства, такие как монооксидин, экстракт зеленого чая, экстракт *Garcinia cambogia*, экстракт *Citrus aurantium*; снижающие холестерин средства, включая статины, например симвастатин, аторвастатин, ловастатин, правастатин и розувастатин и т.д., фибраты (гемфиброзил, безафибрат, фенофибрат или ципрофибрат), усилители экскреции желчных кислот, например коlestипол, холестирамин и нутрицевтики, например фитостеролы или любое их сочетание. В определенных вариантах осуществления биологически активное средство или средства присутствуют в композиции в количестве в диапазоне приблизительно от 0,001 мас.% до приблизительно 50 мас.% от общей массы композиции, например приблизительно от 0,1 мас.% до приблизительно 15 мас.%, или приблизительно от 0,5 мас.% до приблизительно 10 мас.%, или приблизительно от 0,5 мас.% до приблизительно 5 мас.%, или приблизительно от 0,1 мас.% до приблизительно 3 мас.%, или приблизительно от 0,1 мас.% до приблизительно 2 мас.%, или приблизительно от 0,1 мас.% до приблизительно 1 мас.%, или приблизительно от 0,001 мас.% до приблизительно 5 мас.%, или приблизительно от 0,001 мас.% до приблизительно 2 мас.%, или приблизительно от 0,001 мас.% до приблизительно 1 мас.%, или приблизительно от 0,001 мас.% до приблизительно 0,5 мас.%, или приблизительно от 0,001 мас.% до приблизительно 0,1 мас.%, или приблизительно от 0,001 мас.% до приблизительно 0,01 мас.%

В определенных вариантах осуществления композиция дополнительно содержит пищевой ингредиент, выбранный из группы, состоящей из витаминов и микроэлементов и их сочетаний. Витамин может представлять собой один или несколько из витамина А, витамина D, витамина Е, витамина К, тиамина, рибофлавина, пиридоксина, витамина В12, каротиноидов (включая бета-каротин, зеаксантин, лютеин и ликопин), ниацин, фолиевой кислоты, пантотеновой кислоты, биотина, витамина С, холина, инозитола и их солей и производных. Микроэлемент может представлять собой один или несколько из кальция, фосфора, магния, железа, цинка, марганца, меди, кобальта, бора, йода, натрия, калия, молибдена, селена, хрома, фтора и хлора. Если присутствуют, в определенных вариантах осуществления композиция содержит приблизительно от 0,0001% до приблизительно 50% по массе витамина(ов) и/или микроэлемента(ов) от общей массы композиции, например приблизительно от 0,01% до приблизительно 45% по массе, приблизительно от 0,1% до приблизительно 40% по массе, или приблизительно от 0,5% до приблизительно 30% по массе, или приблизительно от 0,5% до приблизительно 20% по массе, или приблизительно от 0,5% до приблизительно 10% по массе, или приблизительно от 0,5% до приблизительно 5%, или 20 приблизительно от 0,5% до приблизительно 3%, или приблизительно от 0,1% до приблизительно 2%, или приблизительно от 0,1 до приблизительно 1% витамина(ов) и/или микроэлемента(ов) от общей массы композиции. В определенных вариантах осуществления композиция содержит приблизительно от 0,0001 до приблизительно 5 мас.%, например приблизительно от 0,0001 до приблизительно 2 мас.%, или при-

близительно от 0,0001 до приблизительно 1 мас.%, или приблизительно от 0,0001 до приблизительно 0,5 мас.%, или приблизительно от 0,0001 до приблизительно 0,1 мас.%, или приблизительно от 0,0001 до приблизительно 0,01 мас.% витамина(ов) и/или микроэлемента(ов) от общей массы композиции.

Композицию по настоящему изобретению можно вводить в форме композиции, содержащей любой подходящий дополнительный компонент. Например, композиция может представлять собой фармацевтическую композицию (лекарственное средство), подходящую для перорального введения (например, таблетку, капсулу, порошок, жидкость и т.п.). Альтернативно композиция может представлять собой нутрицевтическую композицию, например продукт питания, биологически активную добавку, диетическую добавку, добавку для поддержания здоровья, продукт, являющийся заменителем пищи, напиток, добавку для напитка, пищевую добавку, корм для животных или кормовую добавку.

Термин "фармацевтическая композиция" или "лекарственное средство" в рамках настоящего изобретения означает композицию, содержащую (фармацевтически эффективное количество) L-арабинозу и одно или несколько полифенольных соединений и дополнительно один или несколько фармацевтически приемлемых носителей и/или эксципиентов. Композиция в зависимости от характеристик способа введения и дозированной формы дополнительно может содержать ингредиенты, выбранные, например, из разбавителей, вспомогательных средств, эксципиентов, носителей, консервантов, наполнителей, связывающих средств, дезинтегрирующих средств, средств для смачивания, эмульгаторов, суспендирующих средств, подсластителей, ароматизаторов, отдушек, антибактериальных средств, противогрибковых средств, смазок и диспергирующих средств. Композиции могут находиться в форме форм, например, твердых препаратов, включая таблетки, капсулы, драже, таблетки-леденцы, гранулы, порошки, осадки и крахмальные капсулы; и жидких препаратов, включая эликсиры, сиропы, суспензии, спреи, эмульсии и растворы. Способы и составы в основном можно найти в Remington, The Science and Practice of Pharmacy, Mack Publishing Co., Easton, PA, latest edition.

В твердых дозированных формах для перорального введения по изобретению активный ингредиент(ы) можно смешивать с одним или несколькими фармацевтически приемлемыми носителями, такими как дифосфат кальция, и/или любое из следующего: разбавители, наполнители или добавляемые средства, такие как крахмалы, лактоза, сахароза, глюкоза, маннит, микрокристаллическая целлюлоза и/или кремниевая кислота; связывающие средства, например, такие как гидроксипропилцеллюлоза, гипромеллоза, гидроксипропилметилцеллюлоза, карбоксиметилцеллюлоза, желатин, поливинилпирролидоны, поливинилацетат, сахароза и/или гуммиарабик; дезинтегрирующие средства, такие как крахмал, например, картофельный или тапиоковый крахмал, производные крахмала, такие как крахмалгликолят натрия, кросполивинилпирролидон, карбонат кальция, кроскармеллоза натрия, альгиновая кислота и определенные силикаты; смазочные средства, такие как тальк, стеарат кальция, стеарат магния, стеариновая кислота, сульфат натрия, стеарилфумарат, твердые полиэтиленгликоли, растворители, такие как лаурилсульфат натрия, ароматизатор и красители и их смеси.

Таблетки и другие твердые дозированные формы фармацевтических композиций по изобретению необязательно можно получать с покрытиями и оболочками, такими как растворяющиеся в кишечнике покрытия и другие покрытия, хорошо известные в области фармацевтических составов. Их также можно формулировать так, чтобы обеспечить медленное или контролируемое высвобождение содержащегося в них активного ингредиента(ов) с использованием, например, природных и синтетических полимеров, таких как метакрилаты гидроксипропилметилцеллюлозы, соответственно в различных пропорциях с обеспечением желаемого профиля высвобождения, также можно использовать другие полимерные матриксы, липосомы и/или микросферы. Также эти композиции необязательно могут содержать красители и/или средства, снижающие прозрачность, и могут представлять собой такие композиции, которые высвобождают активный ингредиент(ы) только или предпочтительно в определенной части желудочно-кишечного тракта, необязательно замедленным способом.

В определенных вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит фармацевтически приемлемые носители и/или эксципиенты, выбранные из одного или нескольких из связывающих средств, разбавителей, смазывающих средств и покрывающих средств.

В определенных вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит не более чем приблизительно 50% мас./мас. фармацевтически приемлемых носителей и/или эксципиентов, например не более чем приблизительно 45% мас./мас. фармацевтически приемлемых носителей и/или эксципиентов, или не более чем приблизительно 40% мас./мас. фармацевтически приемлемых носителей и/или эксципиентов, или не более чем приблизительно 35% мас./мас. фармацевтически приемлемых носителей и/или эксципиентов. В определенных вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит по меньшей мере приблизительно 1% мас./мас., или по меньшей мере приблизительно 10% мас./мас., или по меньшей мере приблизительно 15% мас./мас., или по меньшей мере приблизительно 20% мас./мас., или по меньшей мере приблизительно 25% мас./мас., или по меньшей мере приблизительно 30% мас./мас. фармацевтически приемлемых носителей и/или эксципиентов.

Препараты в жидкой форме включают растворы, суспензии и эмульсии, например растворы в воде или воде-пропиленгликоле для перорального введения. Также жидкие препараты можно формулировать в водном растворе полиэтиленгликоля. В определенных вариантах осуществления активный ингреди-

ент(ы), т.е. L-арабиноза и экстракт из виноградных выжимок, можно смешивать с одним или несколькими фармацевтически приемлемыми носителями, такими как вода и/или любой из следующих: растворитель, такой как пропиленгликоль, спирт; увлажнитель, такой как глицерин; подсластители, такие как жидкая глюкоза, кукурузный сироп и сахароза; искусственные подсластители, такие как аспартам, стевия и сукралоза; консерванты, такие как бензоаты и парабены; модификаторы вязкости/загустители, такие как камеди и альгинаты; буферные средства; ароматизаторы и красители.

Также включены препараты в твердой форме, например таблетки, гранулы и порошки, которые предназначены для преобразования непосредственно перед применением в препараты в жидкой форме для перорального введения. Такие жидкие формы включают растворы, суспензии и эмульсии. Эти конкретные препараты в твердой форме наиболее удобно предоставлять в стандартных дозированных формах, и по существу их используют для получения одной жидкой единицы дозирования. Альтернативно, когда необходимо, можно предоставлять достаточное количество твердого вещества для восстановления нескольких индивидуальных жидких доз, отмеряя предопределенные объемы препарата в твердой форме, например ложкой или другим мерным устройством. Препараты в твердой форме, предназначенные для преобразования в жидкую форму, в дополнение к активному веществу могут содержать ароматизаторы, красители, стабилизаторы, буферы, искусственные и природные подсластители, дисперсанты, загустители, растворители и т.п. Жидкость, используемая для получения препарата в жидкой форме, может представлять собой воду, изотоническую воду, соки, молоко, этанол и т.п., а также их смеси.

Термины "пища", "продукт питания", "биологически-активная добавка", "диетическая добавка", "добавка для поддержания здоровья", "продукт, являющийся заменителем пищи", "напиток" и "добавка для напитка", используемые в настоящем документе, имеют их нормальные значения для этих терминов и не ограничены фармацевтическими препаратами. Также в настоящее изобретение включены другие формы композиций. Например, они могут включать предшественники продуктов питания, такие как регидратируемый порошок или предшественник напитка, такой как порошок, диспергируемый в воде, молоке или другой жидкости.

Также включены препараты в твердой форме, которые предназначены для комбинирования с пищей или продуктом питания перед пероральным потреблением. Препараты в твердой форме можно смешивать в пищу или продукт питания или наносить на пищу или продукт питания, например, посыпая пищу или продукт питания. Такие твердые формы включают порошки, гранулы, осадки и т.п. Такие пища или продукты питания в качестве неограничивающих примеров включают готовые блюда (вареные или свежие), супы, молочные продукты (например, йогурты, кремы, крем-фреш), мучные продукты, такие как хлеб и макароны, закуски или предметы для удобства, такие как закусочные батончики (например, шоколадные батончики), кондитерские продукты и т.п.

В определенных вариантах осуществления пища или продукт питания и т.п. содержит приблизительно от 0,1 мас.% до приблизительно 50 мас.% композиции по изобретению, описываемой в настоящем документе, от общей массы пищи или продукта питания, например приблизительно от 0,1 мас.% до приблизительно 40 мас.%, или приблизительно от 0,1 мас.% до приблизительно 30 мас.%, или приблизительно от 0,1 мас.% до приблизительно 20 мас.%, или приблизительно от 0,1 мас.% до приблизительно 15 мас.%, или приблизительно от 0,1 мас.% до приблизительно 10 мас.%, или приблизительно от 0,1 мас.% до приблизительно 8 мас.%, или приблизительно от 0,1 мас.% до приблизительно 6 мас.%, или приблизительно от 0,1 мас.% до приблизительно 4 мас.%, или приблизительно от 0,1 мас.% до приблизительно 2 мас.% композиции по изобретению, описываемой в настоящем документе. В определенных вариантах осуществления пища или продукт питания, и т.п. содержат по меньшей мере приблизительно 0,2 мас.% композиции по изобретению, описываемых в настоящем документе, от общей массы пищи или продукта питания, например, по меньшей мере приблизительно 0,5 мас.%, или по меньшей мере приблизительно 1 мас.%, или по меньшей мере приблизительно 5 мас.% композиции по изобретению, описываемой в настоящем документе.

В определенных вариантах осуществления композицию ежедневно перорально вводят индивидууму. Не ограничиваясь конкретной теорией, полагают, что композиция ингибирует активность ферментов, таких как α -глюкозидаза, α -амилаза, липаза и трипсин в желудочно-кишечном тракте, и таким образом, обеспечивает снижение поступления калорий из пищевых жиров, углеводов и/или белков. Композицию желательно вводить до, совместно или после приема пищи в зависимости от характера пероральной дозированной формы; например, капсулу или порошок можно вводить приблизительно за 15-60 мин до или через 15-60 мин после приема пищи, например за 15-30 мин до или через 30-45 мин после приема пищи.

Количество вводимой композиции может варьировать в зависимости от необходимости индивидуума и количество макронутриентов, т.е. жиров, углеводов и белков в потребляемой пище. Для терапевтических применений количество вводимой композиции может варьировать в зависимости от необходимости индивидуума, тяжести подвергаемого лечению состояния и количества калорий в потребляемой пище. Определение необходимых количества/дозировки в конкретном случае известно специалистам в данной области. Например, для терапевтических применений лечащий врач или ветеринар, специализирующиеся в данной области, могут легко определять и предписывать необходимое эффективное количество фармацевтической композиции. При желании общие суточные количество/дозу можно делить и

вводить в течение суток с пищей частями.

Как правило, подходящая суточная доза композиции по изобретению представляет собой такое количество композиции, которое представляет собой наименьшую дозу, эффективную для обеспечения желаемого действия, например, терапевтического действия, и/или для снижения всасывания сахаров и/или липидов в кровь. Ввиду нетоксического характера композиции предусмотрено, что можно использовать широкий диапазон доз. Например, доза композиции может составлять до 15 г в сутки с массовым отношением L-арабинозы и экстракта из виноградных выжимок приблизительно от 95:5 до приблизительно 40:60, например приблизительно до 10 г в сутки или приблизительно до 5 г в сутки. В определенных вариантах осуществления дозы композиций находятся в диапазоне от 100 мг до приблизительно 3 г в сутки с массовым отношением L-арабинозы и экстракта из виноградных выжимок приблизительно от 95:5 до приблизительно 40:60, которые можно вводить в виде двух или трех или более частей доз, вводимых отдельно с соответствующими интервалами (например, после каждого приема пищи) в течение суток, необязательно в стандартных дозированных формах. В определенных вариантах осуществления доза композиции может составлять приблизительно от 200 мг до приблизительно 3 г каждого компонента в сутки, например приблизительно от 500 мг до приблизительно 3 г каждого компонента в сутки, или приблизительно от 750 мг до приблизительно 2,5 г каждого компонента в сутки, или приблизительно от 1000 мг до приблизительно 2000 мг каждого компонента в сутки. В определенных вариантах осуществления композицию можно вводить два или три раза в сутки, необязательно перед, совместно или после приема пищи. В определенных вариантах осуществления доза при приеме пищи составляет не более чем приблизительно 5 г композиции, например, не более чем приблизительно 3 г композиции, например, не более чем приблизительно 2,5 г композиции.

Как указано в предшествующем описании, массовое отношение L-арабинозы и экстракта из виноградных выжимок может составлять приблизительно от 95:5 до приблизительно 40:60. Таким образом, суточная доза L-арабинозы может находиться в диапазоне от 250 мг до 10 г в сутки; тогда как суточная доза экстракта из виноградных выжимок может находиться в диапазоне от 50 мг до 2 г в сутки. Например, рекомендованная суточная доза композиции может составлять 2,6 г, т.е. композиция может содержать 2400 мг L-арабинозы и 180 мг экстракта из виноградных выжимок. В другом примере при общей дозе 2 г в сутки композиция может содержать 920 мг L-арабинозы и 1080 мг экстракта из виноградных выжимок.

Композиции, описываемые в настоящем документе, можно использовать в различных терапевтических применениях.

Выражение "лечение или профилактика" и аналогичные термины, используемые в настоящем документе, относятся ко всем формам медицинской помощи, предназначенным для устранения или предотвращения нарушения или для смягчения его симптомов, включая профилактическое и терапевтическое лечение, как рассматривают в соответствии с любым из тестов, доступным в соответствии с преобладающей медицинской практикой. В выражении "лечение или профилактика" включено вмешательство, целью которого с разумным ожиданием является достижение определенного результата, но происходящее не всегда. В выражении "лечение или профилактика" включено вмешательство, приводящее к успешному замедлению или остановке прогрессирования нарушения.

Выражение "предрасположенный" и аналогичные термины, используемые в настоящем документе, конкретно относятся к индивидуумам с превышающим обычный риск развития заболевания, например ожирения и/или метаболического синдрома, по оценкам с использованием известных факторов риска для индивидуума или заболевания, например ожирения/метаболического синдрома.

Например, таких индивидуумов можно классифицировать как индивидуумов с существенным риском развития заболевания, например ожирения и/или метаболического синдрома, до такой степени, что можно индивидууму выписывать лекарственные средства и/или можно давать особые рекомендации по диете, образу жизни или сходные рекомендации.

В определенных вариантах осуществления индивидуум представляет собой человека. В других вариантах осуществления индивидуум представляет собой млекопитающее, отличное от человека, как описано выше.

В определенных вариантах осуществления композицию по первому и второму аспектам настоящего изобретения можно использовать для ингибирования ферментов, например одного или нескольких пищеварительных ферментов.

α -глюкозидаза млекопитающих представляет собой глюкозидазу, которая действует на α -1,4-связи. Она представляет собой фермент, расщепляющий углеводы (такие как крахмал) и дисахариды (такие как столовый сахар) до глюкозы. Углеводы и дисахариды в норме преобразуются в простые сахара, которые могут всасываться через кишечник. Таким образом, можно ожидать, что снижение (т.е. ингибирование) активности α -глюкозидазы снизит всасывание сахаров и, таким образом, можно ожидать, что это снизит уровни сахаров в крови.

α -амилаза млекопитающих представляет собой фермент, который гидролизует α -связи высокомолекулярных связанных α -связями полисахаридов, таких как крахмал или другие сложные углеводы, с

получением глюкозы и мальтозы, которые могут всасываться через кишечник. Таким образом, можно ожидать, что снижение (т.е. ингибирование) активности α -амилазы снизит всасывание сахаров и, таким образом, можно ожидать, что это снизит уровни сахаров в крови.

Липаза млекопитающих представляет собой фермент, который катализирует гидролиз липидов и, таким образом, способствует перевариванию пищевых жиров. Таким образом, можно ожидать, что снижение (т.е. ингибирование) активности липазы снизит всасывание пищевых жиров и, таким образом, снизит уровни липидов.

Протеаза млекопитающих (например, трипсин, пепсин и/или химоотрипсин) представляет собой семейство ферментов, которые гидролизуют белки, расщепляя белки до пептидов меньшего размера, которые могут далее подвергаться гидролизу до аминокислот, что делает их доступными для всасывания в кровоток. Таким образом, можно ожидать, что снижение (т.е. ингибирование) активности протеазы (например, трипсина, пепсина и/или химоотрипсина) снизит поступление калорий из пищевых белков, что может быть желательным. В определенных вариантах осуществления протеазы являются представителями семейства сериновых протеаз. В определенных вариантах осуществления протеазы являются представителями семейства аспартатпротеаз.

Не ограничиваясь конкретной теорией, полагают, что комбинация L-арабинозы и/или одного или нескольких полифенольных соединений (например, танинов, получаемых из экстракта из виноградных выжимок) связывается с α -амилазой и α -глюкозидазой, ингибируя активность этих ферментов. Неожиданно в определенных вариантах осуществления выявлено, что комбинация L-арабинозы и одного или нескольких полифенольных соединений (например, танинов, получаемых из экстракта из виноградных выжимок) обеспечивает возрастание ингибирования α -амилазы и/или α -глюкозидазы. Комбинация L-арабинозы и/или одного или нескольких полифенольных соединений (например, танинов, получаемых из экстракта из виноградных выжимок) также может преимущественно ингибировать активность липазы и протеазы (например, трипсина). Таким образом, в определенных вариантах осуществления композиции по первому и второму аспектам настоящего изобретения можно использовать для одновременного ингибирования активности α -амилазы, α -глюкозидазы, липазы и протеазы (например, трипсина). Таким образом, в определенных вариантах осуществления композицию по первому аспекту настоящего изобретения обозначают как ингибирующую ферменты композицию, т.е. она обладает функцией ингибирования ферментативной активности. Комбинация L-арабинозы и одного или нескольких полифенольных соединений (например, танинов из экстракта из виноградных выжимок) может присутствовать в подходящих относительных количествах, как описано в настоящем документе, так, что комбинация функционирует, ингибируя активность одного или нескольких из α -амилазы, α -глюкозидазы, липазы и протеазы (например, трипсина, пепсина или химоотрипсина).

Ингибирующие свойства композиций по первому и второму аспектам настоящего изобретения можно определять *in vivo* или *in vitro*. Способы *in vitro* для определения ингибирующих композиций по настоящему изобретению описаны в разделе примеров ниже. Например, ингибирующие свойства композиции можно выражать относительно количества композиции, необходимой для ингибирования активности определенного количества фермента на 50% (т.е. IC_{50} , выраженной в мкг или мг композиции на мл фермента).

В определенных вариантах осуществления IC_{50} композиции в отношении α -амилазы составляет менее чем приблизительно 250 мкг/мл, например менее чем приблизительно 200 мкг/мл, или менее чем приблизительно 150 мкг/мл, или менее чем приблизительно 100 мкг/мл, или менее чем приблизительно 50 мкг/мл, или менее чем приблизительно 25 мкг/мл, или менее чем приблизительно 15 мкг/мл.

В определенных вариантах осуществления IC_{50} композиции в отношении α -глюкозидазы составляет менее чем приблизительно 800 мкг/мл, например менее чем приблизительно 750 мкг/мл, или менее чем приблизительно 650 мкг/мл, или менее чем приблизительно 600 мкг/мл, или менее чем приблизительно 500 мкг/мл.

В определенных вариантах осуществления IC_{50} композиции в отношении трипсина составляет менее чем приблизительно 250 мкг/мл, например менее чем приблизительно 200 мкг/мл, или менее чем приблизительно 100 мкг/мл, или менее чем приблизительно 50 мкг/мл.

В определенных вариантах осуществления IC_{50} композиции в отношении липазы составляет менее чем приблизительно 100 мкг/мл, например менее чем приблизительно 75 мкг/мл, или менее чем приблизительно 50 мкг/мл, или менее чем приблизительно 25 мкг/мл, или менее чем приблизительно 15 мкг/мл, или менее чем приблизительно 10 мкг/мл.

В определенных вариантах осуществления композиция обладает:

IC_{50} в отношении α -амилазы менее чем приблизительно 15 мкг/мл,

IC_{50} в отношении α -глюкозидазы менее чем приблизительно 600 мкг/мл,

IC_{50} в отношении трипсина менее чем приблизительно 50 мкг/мл,

IC_{50} в отношении липазы менее чем приблизительно 10 мкг/мл.

По определенным вариантам осуществления предоставлен способ ингибирования фермента, выбранного из одного или нескольких из α -глюкозидазы, α -амилазы, липазы и трипсина, *in vivo*, где ука-

занный способ включает приведение фермента в контакт с композицией по первому и второму аспектам настоящего изобретения, т.е. композицией, содержащей комбинацию L-арабинозы и одного или нескольких полифенольных соединений (например, танинов, получаемых из экстракта из виноградных выжимок).

По определенным вариантам осуществления предоставлен способ ингибирования фермента, выbranного из одного или нескольких из α -глюкозидазы, α -амилазы, липазы и трипсина, *in vitro*, где указанный способ включает приведение фермента в контакт с композицией по первому и второму аспектам настоящего изобретения, т.е. композицией, содержащей комбинацию L-арабинозы и одного или нескольких полифенольных соединений (например, танинов, получаемых из экстракта из виноградных выжимок).

Кроме того, так как выявлено, что композиция, содержащая комбинацию L-арабинозы и одного или нескольких полифенольных соединений (например, танинов, получаемых из экстракта из виноградных выжимок), ингибирует активность пищеварительных ферментов, композиции по определенным вариантам осуществления используют в способе регуляции, например снижения, уровней глюкозы в крови индивидуума. Способ включает введение индивидууму эффективного количества композиции по определенным вариантам осуществления, описываемым в настоящем документе. В определенных вариантах осуществления способ представляет собой способ снижения уровней сахаров в крови индивидуума. В определенных вариантах осуществления регуляции или снижения уровней глюкозы в крови добиваются ингибированием активности α -глюкозидазы и α -амилазы и снижением всасывания глюкозы.

Кроме того, композиции по определенным вариантам осуществления можно использовать в способе регуляции, например снижения, уровней липидов в крови индивидуума. Липиды крови включают общий холестерин, холестерин LDL, холестерин HDL и триглицериды. Способ включает введение индивидууму эффективного количества композиции по определенным вариантам осуществления, описываемой в настоящем документе. В определенных вариантах осуществления способ представляет собой способ снижения уровней липидов в крови индивидуума. В определенных вариантах осуществления регуляции или снижения уровней липидов добиваются ингибированием активности липаз и снижением всасывания липидов. В определенных вариантах осуществления способ включает связывание пищевых жиров и, таким образом, снижение всасывания жиров. В таких вариантах осуществления композиции могут дополнительно содержать пищевые волокна, такие как порошок окры или волокна со свойствами связывания пищевых жиров.

Кроме того, композиции по определенным вариантам осуществления можно использовать в способе регуляции, например снижения, всасывания аминокислот белков, потребляемых индивидуумом с пищей. Способ включает введение индивидууму эффективного количества композиции по определенным вариантам осуществления, описываемым в настоящем документе. В определенных вариантах осуществления способ представляет собой способ снижения поступления калорий из белков, потребляемых индивидуумом с пищей. В определенных вариантах осуществления регуляции или снижения поступления калорий из пищевых белков добиваются ингибированием активности протеаз, таких как трипсин, пепсин или химотрипсин.

Композиции по определенным вариантам осуществления можно использовать в способе регуляции, например снижения, поступления калорий из пищевых углеводов и/или жиров, потребляемых индивидуумом с пищей. В определенных вариантах осуществления регуляции или снижения поступления калорий из указанных пищевых углеводов и/или жиров добиваются ингибированием активности α -глюкозидазы и α -амилазы и липазы соответственно.

В соответствии с терапевтическими способами и применениями по настоящему изобретению, описываемыми в настоящем документе, композицию, описываемую в настоящем документе (т.е. L-арабинозу и источник одного или нескольких полифенольных соединений, такой как экстракт из виноградных выжимок) вводят в эффективном количестве, таком, что снижается всасывание глюкозы и/или липидов и/или поступление калорий из пищевых белков, и, таким образом, снижаются уровни сахаров, липидов крови и количество калорий. Следует понимать, что эффективное количество представляет собой количество, которое эффективно для снижения всасывания сахаров, липидов и/или поступления калорий, т.е. которое может оказывать терапевтическое действие. Эффективное количество включает любую из дозы, дозировок или режимов дозирования, описанных выше, каждый из которых относится к количеству L-арабинозы и источника одного или нескольких полифенольных соединений.

В определенных вариантах осуществления в каждом из терапевтических применений, описанных выше, общее количество L-арабинозы и экстракта из виноградных выжимок (т.е. источника одного или нескольких получаемых из растений танинов) составляет не более 90% мас./мас. композиции, например не более чем приблизительно 80% мас./мас. композиции, или не более чем приблизительно 70% мас./мас. композиции, или не более чем приблизительно 60% мас./мас. композиции, или не более чем приблизительно 50% мас./мас. композиции. В таких вариантах осуществления массовое отношение L-арабинозы и экстракта из виноградных выжимок может составлять приблизительно от 95:5 до приблизительно 40:60, например приблизительно от 90:10 до приблизительно 40:60, или приблизительно от 85:15 до приблизительно 40:60, или приблизительно от 80:20 до приблизительно 40:60, или приблизительно от 75:25 до приблизительно 40:60, или приблизительно от 70:30 до приблизительно 40:60, или приблизительно от

65:45 до приблизительно 40:60, или приблизительно от 60:40 до приблизительно 40:60, или приблизительно от 55:45 до приблизительно 40:60, или приблизительно от 50:50 до приблизительно 40:60, или приблизительно от 50:50 до приблизительно 40:60, или приблизительно от 48:52 до приблизительно 40:60, или приблизительно от 48:52 до приблизительно 42:58, или приблизительно от 47:53 до приблизительно 43:57, или приблизительно от 47:53 до приблизительно 44:56. В таких вариантах осуществления экстракт из виноградных выжимок может содержать приблизительно от 25% мас./мас. до приблизительно 40% мас./мас. танинов, например приблизительно от 30% мас./мас. до приблизительно 40% мас./мас. танинов, или приблизительно от 32% мас./мас. до приблизительно 38% мас./мас. танинов, или приблизительно от 33% мас./мас. до приблизительно 35% мас./мас. танинов.

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. Индивидуумов считают страдающими ожирением, когда их индекс массы тела (ИМТ), мера, получаемая делением массы индивидуума в килограммах на квадрат роста индивидуума в метрах, превышает 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:

$$\text{ИМТ} = \text{масса в килограммах} / (\text{рост в метрах})^2$$

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 Федерацией Диабета (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 >140/90 мм Hg;

дислипидемия: триглицериды (TG) >1,695 ммоль/л и холестерин липопротеинов высокой плотности (HDL-C) <0,9 ммоль/л (мужчины), <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-ей панелью Национальной образовательной программы США по холестерину (2001).

В соответствии с терапевтическими способами и применениями по настоящему изобретению, описываемыми в настоящем документе, композицию, описываемую в настоящем документе (т.е. L-арабинозу и источник одного или нескольких полифенольных соединений, такой как экстракт из виноградных выжимок) вводят в эффективном количестве так, что осуществляется лечение или профилактика ожирения и/или болезни обмена веществ (например, метаболического синдрома). Эффективное количество следует понимать как количество, которое эффективно для лечения или профилактики ожирения и/или болезни обмена веществ (например, метаболического синдрома), т.е. для обеспечения терапевтического действия. Эффективное количество включает любые дозы, дозировки или режимы дозирования, описанные выше, каждый из которых относится к количеству L-арабинозы и источника одного или нескольких полифенольных соединений.

Гипергликемия или высокий уровень сахаров в крови относится к состоянию, в котором глюкоза циркулирует в плазме крови в избыточном количестве. Как правило, это происходит, когда уровень глюкозы превышает 11,1 ммоль/л (200 мг/дл), но симптомы могут не начинать проявляться, пока не будут достигнуты даже большие значения, такие как 15-20 ммоль/л (~250-300 мг/дл). В соответствии с руководствами американской диабетической ассоциации полагают, что у индивидуума с устойчивым значением уровня глюкозы крови в диапазоне от $\approx 5,6$ до ≈ 7 ммоль/л (100-126 мг/дл) присутствует гипергликемия, в то время как превышение 7 ммоль/л (126 мг/дл), как правило, рассматривается как диабет. Хроническое превышение уровня 7 ммоль/л (125 мг/дл) может вызывать повреждение органов.

Гиперлипидемия относится к состоянию, в котором в крови наблюдают аномально высокие уровни любого или всех липидов и/или липопротеинов. Она представляет собой наиболее общую форму дислипидемии. Как правило, гиперлипидемию подразделяют на первичный и вторичный подтипы. Первичная гиперлипидемия, как правило, является следствием генетических причин (таких как мутация в рецепторном белке), тогда как вторичная гиперлипидемия является результатом других причин, таких как диабет или другие патологические состояния. Липидные и липопротеидные аномалии являются частыми в общей популяции и рассматриваются как изменяемый фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний вследствие их влияния на атеросклероз.

Таким образом, в соответствии с дополнительными терапевтическими способами и применениями по настоящему изобретению, описываемыми в настоящем документе, композицию, описываемую в настоящем документе (т.е. L-арабинозу и источник одного или нескольких полифенольных соединений, такой как экстракт из виноградных выжимок) вводят в эффективном количестве так, что осуществляется лечение или профилактика гипергликемии и/или гиперлипидемии. Эффективное количество следует понимать как количество, которое эффективно для лечения или профилактики гипергликемии и/или гиперлипидемии, т.е. для обеспечения терапевтического действия. Эффективное количество включает любые дозы, дозировки или режимы дозирования, описанные выше, каждый из которых относится к количеству L-арабинозы и источника одного или нескольких полифенольных соединений.

Композиции по настоящему изобретению можно получать, комбинируя L-арабинозу и источник одного или нескольких полифенольных соединений, например экстракта из виноградных выжимок, необязательно с одним или несколькими из других ингредиентов, описываемых в настоящем документе, таких как дополнительный источник пищевых волокон, витамин(ы), минералы и/или другие биологически-активные средства, в количествах, подходящих для получения композиции с желаемым количеством каждого компонента.

В определенных вариантах осуществления смесь L-арабинозы и источника одного или нескольких полифенольных соединений (например, экстракта из виноградных выжимок) и необязательно любого одного или нескольких из дополнительных ингредиентов, описываемых в настоящем документе, получают, смешивая L-арабинозу и источник одного или нескольких полифенольных соединений (например, экстракт из виноградных выжимок) и необязательно любой один или несколько из дополнительных ингредиентов, описываемых в настоящем документе. Такие способы хорошо известны в данной области, например, способы, известные в пищевой промышленности, такие как способы, используемые для получения концентратов здоровой пищи и т.п. Дополнительно этот способ может включать этап формования, на котором смесь формируют, прессуют, сушат распылением или иным образом формируют в определенную форму, например батончика, шарика, гранулы или скоплений (например, скопления типа скоплений, находящихся в сухих завтраках и т.п.), предпочтительно с размерами, подходящими для перорального потребления человеком или другим млекопитающими животными описываемых в настоящем документе видов.

Кроме пригодности для применения для человека и его лечения, настоящее изобретение также пригодно для ряда млекопитающих, которые также могут страдать высоким уровнем сахара и/или уровнями липидов в крови, ожирением и увеличением массы. Такие млекопитающие включают не являющихся человеком приматов (например, высших обезьян, низших обезьян и лемуров), например в зоопарках, домашних животных, таких как кошки или собаки, рабочих и спортивных животных, таких как собаки, лошади и пони, сельскохозяйственных животных, например свиней, овец, коз, оленей, волов и крупный рогатый скот, и лабораторных животных, таких как грызуны (например, кролики, крысы, мыши, хомяки, песчанки или морские свинки).

Как описано в настоящем документе, композицию можно использовать в способе регуляции, например снижения, массы тела индивидуума. Такие способы могут не облегчать или лечить подвергнутое лечению нарушение, а позволять индивидууму поддерживать здоровую массу тела (например, ИМТ 18,5-24,9), или позволять индивидуумам с избыточным весом (например, индивидуумам с ИМТ 25,0-29,9) снизить их массу тела (т.е. снизить их ИМТ до 25), предпочтительно до здоровой массы тела или иным образом снизить, минимизировать, смягчить или предотвратить увеличение массы тела индивидуума. Таким образом, в определенных вариантах осуществления способ снижения массы тела представляет собой косметический (т.е. нетерапевтический) способ.

Как правило, подходящая суточная доза композиции представляет собой такое количество композиции, которое является наименьшей дозой, эффективной для получения желаемых степени или типа регуляции массы тела. В определенных вариантах осуществления дозы, дозировки и режимы дозирования, описанные выше, подходят для способа регуляции масса индивидуума. Специалисту в данной области понятно, что, как правило, подходящая доза варьирует от индивидуума к индивидууму и зависит от таких факторов как пищевые привычки и тяжесть нарушений здоровья индивидуума в начале введения композиции. Например, индивидууму, желающему поддержать здоровую массу тела, может потребоваться меньшее количество композиции, чем индивидууму с избыточной массой, желающему уменьшить свою массу тела. Индивидууму на высококалорийной диете может потребоваться более высокая доза композиции. Способ регуляции массы тела можно комбинировать с другими общепринятыми способами потери массы тела, например, такими как увеличение физической активности и/или здоровое или более здоровое питание.

Далее изобретение подробно описано посредством обращения только к приводимым ниже неограничивающим примерам.

Примеры

Пример 1. Ингибирующая композиция.

Композицию в форме таблетки получали из компонентов, приведенных в табл. 1 ниже.

Таблица 1

Ингредиенты	Количество/таблетку (мг)	масс./масс. (%)
L-арабиноза	600,0	60,00
Экстракт из виноградных выжимок (GME)	45,0	4,50
Экспципиенты	Количество/таблетку (мг)	масс./масс. (%)
Разбавитель/наполнитель/добавляемое средство (1)	265,2	26,52
Разбавитель/наполнитель/добавляемое средство (2)	35,0	3,50
Смазочное средство	4,8	0,48
Целлюлозное связывающее средство	50,0	5,00
Всего	1000 мг	100

Содержание танина в экстракте из виноградных выжимок составляет приблизительно 33-35% мас./мас. Отношение L-арабинозы и GME в композиции составляет приблизительно 93:7.

С использованием образца композиции в форме таблетки, как подробно описано в табл. 1, проводили четыре типа ферментативных анализов.

Ингибирование α -глюкозидазы.

В этом способе описано, как определять ингибирование активности α -глюкозидазы. Это определение проводят в водной среде. Результаты выражены в мг продукта, необходимого для ингибирования 50% активности 1 мг α -глюкозидазы в описываемых экспериментальных условиях.

Образец измельчали и растворяли в различных концентрациях. Ферментативная реакция для ингибирования представляет собой преобразование хромогенного субстрата, специфичного для α -глюкозидазы: 4-нитрофенил-D-глюкопиранозид. При гидролизе образца ферментом наблюдали изменение окраски (желтой) и проводили измерения при 400 нм. Кинетику этой реакции контролировали спектрофотометрически и затем определяли максимальную скорость реакции фермента с последующим расчетом процента ингибирования. Кривая, представляющая собой зависимость процента ингибирования от концентрации образца, позволяет определять количество продукта, необходимое для ингибирования 50% активности 1 мг α -глюкозидазы.

Ингибирование α -амилазы.

В этом способе описано, как определять ингибирование активности α -амилазы. Это определение проводят в водной среде. Результаты выражены в мг продукта, необходимого для ингибирования 50% активности 1 мг α -амилазы в описываемых экспериментальных условиях.

Образец растворяли в различных концентрациях.

Ферментативная реакция для ингибирования представляет собой преобразование хромогенного субстрата, специфичного для α -амилазы: 2-хлор, 4-нитрофенилмальтотриозида. При гидролизе образца ферментом наблюдали изменение окраски (желтой) и проводили измерения при 400 нм. Кинетику этой реакции контролировали спектрофотометрически и затем определяли максимальную скорость реакции фермента с последующим расчетом процента ингибирования. Кривая, представляющая собой зависимость процента ингибирования от концентрации образца позволяет определять количество продукта, необходимое для ингибирования 50% активности 1 мг α -амилазы.

Способ ингибирования липазы.

Анализ ингибирования липазы проводили способом, описанным в US 2008/0317821 A1. Кратко, общий объем 50 мкл реакционной смеси, содержащей буфер 13 mM Tris 150 mM NaCl, 1,36 mM CaCl_2 (pH-8,0)/положительный контроль/тестируемый образец в различных концентрациях, 396E фермента липазы, 5 мкл деминерализованной воды и 0,1 mM субстрат (4-метилумбеллиферилолеат). Проводили перемешивание в планшете и определяли изменение флуоресценции при 25°C в течение 20 мин при возбуждении 360 нм и испускании 460 нм с использованием FLUOstar Optima (BMG Labtech, Germany). Все реакции проводили в 6 повторениях. Контрольную реакцию проводили без тестируемого образца.

Способ ингибирования трипсина.

Анализ ингибирования трипсина проводили способом Cannell et al., 1988 ("Methods in Biotechnology - Natural Products Isolation", edited by Richard JP Cannell, Humana Press, Totowa, New Jersey). Кратко, предынкубируемый объем содержал 0,4M Tris-HCl pH 7,5/положительный контроль/тестируемый раствор в различных концентрациях и 21,6 единиц фермента. Реакционную смесь смешивали и предынкубировали

при 37°C в течение 30 мин. После предынкубации добавляли субстрат (BAPNA) до конечной концентрации 333,33 мкМ. Реакционную смесь перемешивали и инкубировали при 37°C в течение 30 мин. Определяли оптическую плотность при 410 нм в микропланшетном спектрофотометре (микропланшетный спектрофотометр VersaMax, Molecular devices, USA). Контрольную реакцию проводили без тестируемого образца.

Пример 2. Аналитические анализы.

Тем же способом, что и в примере 1, тестировали дополнительный ряд композиций на основе таблетки, приведенной в табл. 1, но с варьирующими отношениями L-арабинозы и GME. Эти композиции и результаты тестов обобщены в табл. 2 выше в качестве формул F2, F3, F4 и F5. Также тестировали сравнительные таблетки, содержащие только L-арабинозу (формула A) или GME (формула G).

Результаты подытожены в табл. 2 ниже.

Формула F1 соответствует составу таблетки, приведенному в табл. 1, выше.

Таблица 2

Формула (F)	A	F1	F2	F3	F4	F5	G
L-арабиноза (%)	100	93	77	46	23	30	0
GME (%)	0	7	23	54	77	70	100
Результаты (IC ₅₀)	A	F1	F2	F3	F4	F5	G
Ингибирование α -амилазы (мкг/мл)	NA	204,81	107,06	11,87	11,73	19,05	8,63
Ингибирование α -глюкозидазы (мкг/мл)	471,63	733,53	627,91	554,14	1080,99	1013,6	928,02
Ингибирование липазы (мкг/мл)	NA	66,36	14,9	6,68	1,04	2,22	1,8
ингибирование трипсина (мкг/мл)	NA	248,74	176,14	38,46	35,85	36,97	17,58

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Композиция для ингибирования α -глюкозидазы, α -амилазы, липазы и трипсина, содержащая пентозу и одно или несколько полифенольных соединений, при этом композиция содержит по меньшей мере приблизительно 20% мас./мас. L-арабинозы и по меньшей мере приблизительно 2% мас./мас. экстракта из виноградных выжимок от общей массы композиции, где экстракт из виноградных выжимок содержит по меньшей мере приблизительно 25% мас./мас. танинов.

2. Композиция по п.1, где L-арабиноза получена из растения *Zea mays*.

3. Композиция по п.1 или 2, где экстракт из виноградных выжимок содержит от приблизительно 25% мас./мас. до приблизительно 40% мас./мас. танинов.

4. Композиция по любому из предшествующих пунктов, где массовое соотношение L-арабинозы и экстракта из виноградных выжимок составляет от приблизительно 95:5 до приблизительно 40:60.

5. Композиция по любому из предшествующих пунктов, где массовое соотношение L-арабинозы и экстракта из виноградных выжимок составляет от приблизительно 60:40 до приблизительно 40:60.

6. Композиция по любому из предшествующих пунктов, дополнительно содержащая диетические пищевые волокна растительного и/или нерастительного происхождения.

7. Композиция по п.6, где пищевые волокна получены из видов *Abelmoschus*.

8. Композиция по любому из предшествующих пунктов, где композиция представляет собой продукт питания, биологически активную добавку, напиток, добавку для напитка, диетическую добавку, пищевую добавку, корм для животных или кормовую добавку.

9. Фармацевтическая композиция, содержащая композицию по любому из пп.1-8 и фармацевтически приемлемый носитель, и/или эксципиент, и/или разбавитель.

10. Композиция по п.9 в форме перорального препарата.

11. Фармацевтическая композиция по п.10, где пероральный препарат представляет собой капсулу, таблетку, порошок, сироп, раствор, суспензию, саше или коктейль.

12. Способ ингибирования α -глюкозидазы, α -амилазы, липазы и трипсина *in vitro*, где указанный способ включает приведение фермента в контакт с композицией по любому из пп.1-8 или фармацевтической композицией по любому из пп.9-11.

13. Способ ингибирования α -глюкозидазы, α -амилазы, липазы и трипсина *in vivo*, где указанный способ включает приведение фермента в контакт с композицией по любому из пп.1-8 или фармацевтической композицией по любому из пп.9-11.

14. Способ по п.13, где композицию вводят индивидууму приблизительно за 15-60 мин до или при-

близительно через 15-60 мин после приема пищи.

15. Способ по любому из пп.12-13, где композиция содержит приблизительно 20% мас./мас. L-арабинозы и приблизительно 4% мас./мас. экстракта из виноградных выжимок от общей массы композиции, где экстракт из виноградных выжимок содержит по меньшей мере приблизительно 25% мас./мас. танинов.



Евразийская патентная организация, ЕАПВ

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