

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202390431 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2023.04.13

(22) Дата подачи заявки
2021.08.24

(51) Int. Cl. A23L 33/21 (2016.01)
A23L 33/22 (2016.01)
A23L 33/24 (2016.01)
A61P 3/00 (2006.01)

(54) НОВАЯ СИСТЕМА С ЭМЕРДЖЕНТНЫМИ СВОЙСТВАМИ ДЛЯ ПРИМЕНЕНИЯ В ЛЕЧЕНИИ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА

(31) 102020000020467

(32) 2020.08.26

(33) IT

(86) PCT/IB2021/057750

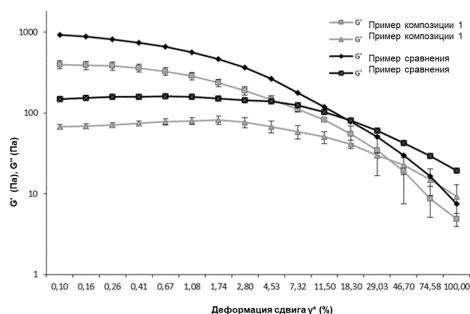
(87) WO 2022/043869 2022.03.03

(71) Заявитель:
АБОКА С.П.А. СОСИЕТА'
АГРИКОЛА (IT)

(72) Изобретатель:
Меркати Валентино, Марини
Франческа (IT)

(74) Представитель:
Гизатуллин Ш.Ф., Гизатуллина Е.М.,
Угрюмов В.М., Костюшенкова М.Ю.,
Строкова О.В., Джермакян Р.В. (RU)

(57) Изобретение обеспечивает новую систему с эмерджентными свойствами в виде смеси или композиции и применение ее в лечении или в содействии лечению метаболического синдрома или одного или более связанных с ним симптомов.



202390431

A1

A1

202390431

НОВАЯ СИСТЕМА С ЭМЕРДЖЕНТНЫМИ СВОЙСТВАМИ ДЛЯ ПРИМЕНЕНИЯ В ЛЕЧЕНИИ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА

Настоящее изобретение обеспечивает новую систему с эмерджентными
5 (появляющимися) свойствами в виде смеси или композиции и применение ее в
лечении или в содействии лечению метаболического синдрома или одного или
более связанных с ним симптомов.

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

Метаболический синдром представляет собой ряд метаболических изменений,
10 связанных с висцеральным ожирением; данные изменения включают
инсулинорезистентность, гипертонию, дислипидемию (гипертриглицеридемию,
низкий уровень ЛПВП (липопротеинов высокой плотности)), а также висцеральное
ожирение.

Данное патологическое состояние точно определено в «The IDF consensus
15 worldwide definition of the metabolic syndrome published in 2006 by the International
Diabetes Federation (IDF)» («Консенсусное всемирное определение
метаболического синдрома Международной Федерации Диабета, опубликованное
в 2006 году Международной Федерацией Диабета (International Diabetes Federation
(IDF))»). Данное состояние диагностируется на основании наличия большой
20 окружности талии, связанной по меньшей мере с двумя изменениями, описанными
в данной публикации и приведенными в глоссарии ниже, и определяет
повышенные факторы риска сердечно-сосудистой, печеночной и панкреатической
декомпенсации. Данные метаболические дисбалансы связаны с возникновением
инсулинорезистентности, которая вызывает реальные изменения во многих
25 органах и тканях организма, но в основном является причиной атеросклероза,
стеатоза печени и снижения количества бета-клеток в поджелудочной железе. Это
помогает объяснить, почему метаболический синдром сильно коррелирует с
повышенным риском возникновения сердечно-сосудистых заболеваний и диабета
2-го типа, которые являются одной из основных причин смерти населения
30 западных стран. Последние данные свидетельствуют о том, что данный синдром
поражает 10-40% населения с вариабельностью, которая зависит от этнической
принадлежности, возраста, образа жизни (диета, физическая активность). В
данном контексте полезно подчеркнуть, что в последние годы наблюдается
значительный рост данного синдрома, рост, обусловленный увеличением
35 потребления калорий, увеличением потребления продуктов с более высокой
энергетической плотностью, с высоким уровнем насыщенных жиров и сахара, но с

низким содержанием питательных веществ, снижением физической активности, всеми условиями, которые привели к увеличению частоты ожирения и, в частности, к большой окружности талии (индекс метаболического дисбаланса), что сегодня считается настоящей эпидемией. По данным Всемирной организации здравоохранения, в 2016 г. более 1,9 млрд взрослых (старше 18 лет) имели избыточную массу (ИМТ (индекс массы тела) ≥ 25); из них 650 миллионов страдали ожирением (ИМТ > 30). Эти данные, выраженные в процентах, характеризуют население мира следующим образом: около 13% взрослого населения (11% мужчин и 15% женщин) в 2016 г. страдали ожирением, и 39% (39% мужчин и 40% женщин) имели избыточную массу. Кроме того, в 2016 году около 41 миллиона детей в возрасте до 5 лет имели избыточную массу или ожирение и 340 миллионов детей и подростков (в возрасте 5–19 лет) имели избыточную массу или ожирение. Детское ожирение также часто характеризуется увеличением висцерального жира, инсулинорезистентностью и ассоциировано с маркерами-предикторами диабета 2-го типа и метаболического синдрома. Итальянское исследование 2006 года с участием детей из Южной Италии показало, что 40,8% детей с ожирением и 41,2% подростков с ожирением имели значения индекса инсулинрезистентности HOMA (Homeostasis model assessment of insulin resistance), указывающие на инсулинорезистентность ($> 2,5$ и $> 4,0$ соответственно), в то время как только у 3,0% детей с нормальной массой и/или у подростков с нормальной массой тела значения HOMA свидетельствовали об инсулинорезистентности ($p < 0,0001$ и $p < 0,002$ соответственно). Поэтому ясно, что у ребенка с ожирением тем выше риск стать страдающим ожирением взрослым, чем выше степень ожирения; следовательно, профилактические и лечебные мероприятия должны быть начаты до подросткового возраста, принимая также во внимание большую сложность заставить страдающего ожирением подростка постоянно терять вес, что обусловлено рядом биологических и психосоциальных ограничений.

Таким образом, метаболический синдром является многофакторным состоянием, которое трудно поддается лечению, поскольку наиболее эффективной является терапия, воздействующая на образ жизни (диета и физическая активность), но имеющая низкую комплаентность. Как правило, в дополнение к поведенческим советам мы склонны лечить индивидуальные метаболические дисбалансы, например, дисгликемию - метформином, дислипидемию - статинами и фибратами, гипертонию - антигипертензивными препаратами, и легко сделать вывод, что такой подход неудачен, поскольку он не только не решает проблему во всей ее сложности, но и приводит к дальнейшим ятрогенным нарушениям и заболеваниям,

вызванным полипрагмазией. Также хорошо известно, что политерапия парадоксальным образом ассоциирована с неуспешным лечением, часто обусловленным недостаточной приверженностью комплексному лечению, усилением побочных эффектов, неправильным назначением, плохой коммуникацией между врачом и пациентом и плохой обученностью пациентов. (Volpe, M., G. Pignatelli and F. Paneni. "Polytherapy in cardiovascular prevention: Open problems." *Italian Journal of Cardiology* 13 (2012): 503-510). Согласно данным IDF, различные способы лечения отдельных компонентов метаболического синдрома включают, например:

- 10 лечение атерогенной дислипидемии с целью снижения уровня ТГ (триглицеридов), а также снижения уровней апоВ (аполипопротеина В) и холестерина не-ЛПВП, повышения уровня холестерина ЛПВП, снижения уровней холестерина ЛПНП (липопротеины низкой плотности), например, путем назначения фибратов (агонистов альфа-PPAR, альфа-рецепторов, активируемых пероксисомными
- 15 пролифераторами, *peroxisome proliferator-activated receptors*), статинов или их комбинаций, что может осложняться побочными эффектами;
- лечение высокого кровяного давления, например, ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента или блокаторами ангиотензиновых рецепторов;
- 20 лечение инсулинорезистентности и гипергликемии, для чего используются метформин, тиазолиндион, акарбоза и т. д.

Политерапевтический подход не рекомендуется для пациентов более молодого возраста, у которых метаболический дисбаланс в значительной степени связан с массой тела. В таком контексте медикаментозная терапия и быстрая потеря массы

25 считаются крайними вмешательствами, которые можно использовать в случаях сильного ожирения детей, с ИМТ > 2 единиц в 95-м процентиле, старше 12 лет и резистентных к 1 году диетического и поведенческого лечения, у которых имеется выраженное абдоминальное ожирение, нарушение толерантности к глюкозе или инсулинорезистентность, стеатоз печени и гиперандрогения, нарушения дыхания

30 и др.

В литературе сообщается о различных лекарствах или композициях, которые демонстрируют эффективность в лечении или в содействии лечению одного или нескольких симптомов, связанных с метаболическим синдромом. Среди продуктов на основе веществ природного происхождения сообщается о полисахаридном

35 комплексе на основе целлюлозы, гемицеллюлозы, пектина и слизи (Stagi et al 2017 «Retrospective Evaluation of Metformin and/or Metformin Plus a New Polysaccharide

Complex in Treating Severe Hyperinsulinism and Insulin Resistance in Obese Children and Adolescents with Metabolic Syndrome» и Stagi et al. 2015 «Policaptil Gel Retard significantly reduces body mass index and hyperinsulinism and may decrease the risk of type 2 diabetes mellitus (T2DM) in obese children and adolescents with family history of obesity and T2DM "Ital J Pediatr. 2015 Feb 15; 41: 10. doi: 10.1186/s13052-015-0109-7), который в сочетании с лекарствами и/или подходящим образом жизни и диетой дополнительно снижает ИМТ и инсулинорезистентность, тем самым способствуя общему восстановлению обмена веществ. Приведенные в литературе данные показывают возможность применения подхода, отличного от политерапевтического, в лечении метаболического синдрома.

Очень большое количество случаев метаболического синдрома и постоянное снижение среднего возраста начала данного патологического состояния подчеркивает актуальность выявления новых композиций, предпочтительно на основе натуральных активных веществ и, следовательно, не синтетических, для терапии или содействия терапии метаболического синдрома, приводя, по сути, одно или несколько связанных с ним патологических изменений к нормальным параметрам.

СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Настоящее изобретение обеспечивает систему с эмергентными свойствами, представленную смесью классов веществ, которая в целом представляет собой систему активных веществ, для лечения метаболического синдрома или в качестве вспомогательного средства в лечении метаболического синдрома, которая противопоставляет вышеупомянутому многофакторному патологическому состоянию системный подход, воздействуя эффективно и синхронно на все этиопатогенетические факторы, например:

противодействуя чрезмерному и/или неправильному питанию (слишком богатому калориями и питательными веществами, вызывающему гликемические и липемические пики, с которыми печень не справляется), так как она уменьшает чувство голода и замедляет и снижает всасывание липидов и углеводов.

Противодействуя несбалансированности микробиоты (которая способствует системному воспалению, накоплению жира и стеатозу печени), так как делает кишечное содержимое более физиологичным, уменьшая избыточную окружность талии (что вызывает стеатоз печени и системное воспаление из-за дисгликемии и дислипидемии), поскольку это позволяет восстановить метаболический баланс организма.

Система изобретения, представленная в настоящем описании в виде смеси или композиции, воздействует на восстановление баланса управления метаболизмом всего организма исключительно за счет физиологических воздействий.

Следовательно, предпочтительно, в отличие от существующего
5 политерапевтического подхода, при котором каждое клиническое проявление, влияющее на патологию, лечится индивидуально, система по настоящему изобретению допускает системный (глобальный) подход, который одновременно влечет за собой терапевтическое воздействие на различные факторы, способствующие развитию метаболического синдрома. Под терапевтическим
10 воздействием подразумевается, что система (смесь или композиция) по изобретению способна при соответствующем введении и режиме дозирования улучшать или способствовать улучшению одного или нескольких, по меньшей мере двух, предпочтительно по меньшей мере трех, из измененных параметра, связанных с метаболическим синдромом.

15 Кроме того, смесь или композиция по изобретению не вызывает побочных эффектов на метаболическом уровне, поскольку действует в гармонии с физиологией организма, используя его механизмы в свою пользу.

Как упоминалось выше, традиционная терапия вместо этого действует симптоматически, принудительно регулируя каждый несбалансированный
20 параметр, но, в свою очередь, порождая новые дисбалансы, которые усугубляют синдром и приводят к возникновению новых заболеваний.

Кроме того, композиция по изобретению на 100% безвредна для окружающей среды и биоразлагаема, и ее применение не вызывает загрязнения окружающей среды в отличие от лекарственных средств, компоненты которых могут
25 накапливаться в окружающей среде и воде, загрязняя пищевую цепь.

Благодаря совокупности всех описанных и заявленных компонентов смесь или композиция по настоящему изобретению представляет собой Активную физиологическую систему (АФС), то есть сложную систему, которая будучи приведенной в контакт с водой структурируется под действием сил различной
30 природы, способствующих образованию, с собственной кинетикой, гомогенной гелевой системы. Система по настоящему изобретению, как указано в разделе примеров и на фигурах, изначально имеет пониженную вязкость, но она структурируется через несколько минут и сохраняет структуру в течение нескольких часов. В результате получается гомогенная система, которая ведет
35 себя как таковая даже при кислых значениях pH, значениях pH, близких к нейтральным, или щелочных значениях pH, типичных для различных отделов

желудочно-кишечного тракта (см. примеры). Таким образом, данная система обладает особой эргономикой, поскольку она сохраняет свою гомогенность в пределах желудочно-кишечного тракта, способность адаптироваться ко всему тракту и смешиваться с пищевым болюсом, несмотря на колебания pH, характерные для данных отделов.

Это способствует взаимодействию со всеми компонентами кишечника (кило, микробиота, кишечный эпителий). Фактически АФС взаимодействует с кишечным содержимым (кило), вызывает изменение физических свойств (увеличение вязкости) и снижает концентрацию жиров и углеводов. В частности, АФС:

10 Благодаря характерной вязкости => делает абсорбцию таких веществ более постепенной (эффект замедления), при одновременном снижении общего количества поглощенного;

Благодаря характерной вязкости => нормализует кишечный транзит, дополнительно способствуя выведению жиров (холестерина и триглицеридов) и углеводов (включая глюкозу); это приводит к восстановлению баланса кишечной флоры, что полезно для более быстрого и стабильного улучшения метаболических функций;

Благодаря характерной трехмерной структуре => уменьшает реабсорбцию желчных кислот, помогая сбалансировать уровни циркулирующего холестерина, и благодаря своей вязкости занимает промежуточное положение между содержимым кишечника (богатым жирами, а также любыми раздражителями) и слизистой оболочкой, способствуя ее защите.

Все вышеперечисленное способствует лучшему использованию питательных веществ печенью, способствуя перестройке сахара в крови, холестерина, триглицеридами и уменьшению окружности талии.

Стабильность лекарственной системы подтверждается реологическими исследованиями и испытаниями на фракционирование/разделение с использованием физических способов, описанных в разделе примеров, которые подчеркивают способность геля противостоять деформационным напряжениям, сохраняя при этом свою структуру и гомогенность. Данная функция особенно полезна при транзите через желудочно-кишечный тракт, когда продукт подвергается сжатию и напряжению под действием перистальтических раздражителей.

Таким образом, целью настоящего изобретения является:

35 - Смесь, содержащая от 56% до 84% масс./масс. пищевых волокон, где от 31% до 47% масс./масс. указанной смеси представлено растворимыми волокнами и от

25% до 37% масс./масс. указанной смеси представлено нерастворимыми волокнами; растительные жиры от 0,28% до 0,42% масс./масс.; растительные фенолы от 0,08% до 0,16% масс./масс.; растительные терпены от 0,52% до 0,78% масс./масс.; растительные сахара от 1,62% до 2,70% масс./масс.; вода от 6,2% до 9,3%; неорганические соединения растительного происхождения от 3,6% до 5,7% масс./масс.; азотистые вещества растительного происхождения от 1,84% до 2,76% масс./масс.

Согласно изобретению все компоненты вышеупомянутой смеси (за исключением воды) имеют растительное происхождение. Азотистые вещества в основном представлены белками и аминокислотами.

Таким образом, смесь также может быть определена как смесь, содержащая от 56% до 84% масс./масс. растительных пищевых волокон, где от 31% до 47% масс./масс. указанной смеси представлено растворимыми волокнами и от 25% до 37% масс./масс. указанной смеси представлено нерастворимыми волокнами; растительные жиры от 0,28% до 0,42% масс./масс.; растительные фенолы от 0,08% до 0,16% масс./масс.; растительные терпены от 0,52% до 0,78% масс./масс.; растительные сахара от 1,62% до 2,70% масс./масс.; вода от 6,2% до 9,3%; неорганические соединения, такие как соли и/или сложные эфиры кислот и/или макроэлементы растительного происхождения, от 3,6% до 5,7% масс./масс.; азотистые вещества растительного происхождения, такие как в основном белки и аминокислоты, от 1,84% до 2,76% масс./масс.

- Композиция, содержащая смесь в соответствии с любым из вариантов осуществления, обеспеченных в настоящем описании, и по меньшей мере один эксципиент, и/или носитель, и/или фармацевтически приемлемый натуральный ароматизатор, или пищевой продукт, в котором указанная смесь представляет собой активное начало указанной композиции.

Смесь или композиция по любому из вариантов осуществления, обеспеченных в настоящем описании, для применения в лечении или в содействии лечению метаболического синдрома.

30

ГЛОССАРИЙ

Термин «**метаболический синдром**» в настоящем изобретении следует понимать так, как он определен в IDF консенсусном всемирном определении метаболического синдрома, опубликованном в 2006 году Международной диабетической федерацией.

Вышеупомянутая публикация дает всемирное определение метаболического синдрома для использования в клинической практике на основе комбинации параметров, как указано ниже:

Новое определение Международной федерации диабета (IDF):

5

Согласно новому определению IDF, человек, у которого может быть определен метаболический синдром, должен иметь: Центральное ожирение (определенное как окружность талии * с учитывающими этнические особенности значениями) и по меньшей мере любые два из следующих четырех факторов:	
Повышенный уровень триглицеридов	триглицериды ≥ 150 мг/дл (1,7 ммоль/л) или специализированное лечение данной патологии липидов
Сниженный холестерин ЛПВП	<40 мг/дл (1,03 ммоль/л) у мужчин <50 мг/дл (1,29 ммоль/л) у женщин или специализированное лечение данной патологии липидов
Повышенное артериальное давление	Систолическое АД ≥ 130 или диастолическое АД ≥ 85 мм Hg или лечение ранее диагностированной гипертензии
Повышенный уровень глюкозы в плазме натощак	(ГПН) = 100 мг/дл (5,6 ммоль/л) или ранее диагностированный диабет 2-го типа ПГТТ (пероральный глюкозотолерантный тест) настоятельно рекомендуется, если уровень выше 5,6 ммоль/л или 100 мг/дл, но нет необходимости для определения наличия синдрома.

*** Если ИМТ составляет > 30 кг/м², можно предполагать центральное ожирение и окружность талии измерять не нужно.**

Конкретные этнические значения показателя окружности талии

СТРАНА/ЭТНИЧЕСКАЯ ГРУППА	Окружность талии	
Европиды * В США АТР III (мужчина 102 см, женщина 88 см) Данные значения, вероятно, будут продолжаться использоваться для клинических целей	Мужчина	≥94 см
	Женщина	≥80 см
Южная Азия На основе китайского, малайского и азиатско-индийского населения	Мужчина	≥90 см
	Женщина	≥80 см
Китайская	Мужчина	≥90 см
	Женщина	≥80 см
Японская **	Мужчина	≥90 см
	Женщина	≥80 см
Этнические американцы из Южной и Центральной Америки	Используйте рекомендации для Южной Азии, пока не появятся более конкретные данные	
Африканцы к югу от Сахары	Используйте рекомендации для европейцев, пока не появятся более конкретные данные	
Население Востока и Ближнего Востока (арабы)	Используйте рекомендации для европейцев, пока не появятся более конкретные данные	

* В будущих эпидемиологических исследованиях населения европейского происхождения распространенность следует указывать с использованием пороговых значений как для Европы, так и для Северной Америки, чтобы обеспечить более точное сравнение.

5 ** Изначально для японской этнической группы предлагались другие значения, но новые данные поддерживают использование вышеуказанных значений.

Другими параметрами, связанными с метаболическим синдромом, являются аномальное распределение абдоминального жира, атерогенная дислипидемия, дисгликемия, инсулинорезистентность, дисрегуляция сосудов, провоспалительные состояния, протромботические состояния, гормональные факторы.

15 Термин **центральное (абдоминальное) ожирение** согласно настоящему изобретению имеет значение, обычно используемое в медицинской практике. Данное состояние можно легко оценить, используя показатель окружности талии в соответствии с параметрами, известными специалистам в данной области техники, например, следуя приведенной выше таблице. Данное состояние, независимо связанное с каждым из других компонентов метаболического синдрома, включая инсулинорезистентность, является обязательным фактором риска для диагностики синдрома в соответствии с определением IDF 2006.

Инсулинорезистентность, которую трудно измерить в повседневной клинической практике, не указана как существенное требование.

Термин **«атерогенная дислипидемия»** описывает сочетание высоких уровней триглицеридов (ТГ) и низких концентраций холестерина ЛПВП наряду с повышенным уровнем аполипопротеина В (apoB), маленькими и плотными частицами ЛПНП (липопротеинов низкой плотности) и маленькими частицами ЛПВП, все из которых независимо друг от друга являются атерогенными. Это обычно наблюдается у людей с диабетом 2-го типа и метаболическим синдромом.

Низкий уровень холестерина ЛПВП и высокий уровень ТГ часто связаны с инсулинорезистентностью, с диабетом 2-го типа или без него, и оба являются факторами риска ишемической болезни сердца (ИБС).

Термин **«макроэлементы»** в настоящем описании имеет значение, обычно понимаемое в области питания, и поэтому относится к тем элементам, которые присутствуют в организме человека в относительно больших количествах, чья суточная потребность превышает 100 мг. В данную категорию входят кальций, хлор, фосфор, магний, калий, натрий и сера (также называемые микроэлементами).

Термин **«растительное пищевое волокно»** в соответствии с настоящим изобретением обычно используется в уровне техники.

В частности, термин пищевое волокно включает оставшийся скелет клеточной стенки растений, устойчивый к пищеварительным ферментам человеческого набора, модифицированную целлюлозу, растительные камеди, лигнин и все виды полисахаридов, не усваиваемых человеком.

Физиологическое определение: «пищевое волокно представляет собой пищевой компонент, устойчивый к расщеплению ферментами ферментативного набора».

Химическое определение: «пищевое волокно представляет собой сумму полисахаридов некрахмального происхождения и лигнина».

Пищевые волокна присутствуют во многих растениях, таких как: овсяные отруби, перловая крупа, бобовые, картофель, сухофрукты, абрикос, яблоко, коричневый рис.

В настоящем изобретении термин растительное пищевое волокно относится к совокупности пищевых волокон, присутствующих в одном или нескольких растениях, но не к отдельным очищенным волокнам, таким как, например, микрокристаллическая целлюлоза или тому подобное.

Термин «система с эмерджентными свойствами» относится в настоящем описании к системе, в данном случае к смеси или композиции, которая проявляет эмерджентное поведение, то есть агенты, образующие смесь, действуя в конкретной среде, (в данном случае в пищеварительной системе) приводят к более сложному поведению в качестве системы. Сами свойства нелегко предсказать, и они отражают следующий уровень эволюции системы. Сложное эмерджентное поведение не является свойством отдельных сущностей и не может быть легко распознано или выведено из поведения сущностей более низкого уровня.

10 ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ЧЕРТЕЖЕЙ

На фигуре 1 представлена макроскопическая оценка кинетики гелеобразования при различных значениях pH в трех буферных системах согласно USP: фосфатный буфер pH 6,4 и pH 8 и хлоридный буфер pH 1,5. 2,5 г примера композиции 1 и 2,35 г примера сравнения диспергировали в 150 мл жидкой среды и дисперсию медленно перемешивали в течение 1 минуты, после чего помещали в небольшую баню, нагретую до 37°C. Макроскопическая оценка кинетики гелеобразования показывает, как гель, образованный образцом композиции 1, в отличие от примера сравнения, стабилен в присутствии высокой ионной силы и сильнокислого pH, при pH, близком к нейтральному, а также при щелочном pH он гораздо более гомогенен и, следовательно, способствует эргономике системы.

Фигура 2: кривая течения примера АФС композиции 1 и сравнительного примера, подвергнутых воздействию градиента скольжения 0,1-100 с.

25 Фигура 3: определение области линейной вязкоупругости (Linear Visco-Elastic Region (LVER)), модуля упругости (G') и модуля вязкости (G'').

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ

Таким образом, настоящее изобретение относится к системе с эмерджентными свойствами в виде смеси, содержащей от 56% до 84% масс./масс. пищевых волокон, где от 31% до 47% масс./масс. указанной смеси представлено растворимыми волокнами и от 25% до 37% масс./масс. указанной смеси представлено нерастворимыми волокнами; растительные жиры от 0,28% до 0,42% масс./масс.; растительные фенолы от 0,08% до 0,16% масс./масс.; растительные терпены от 0,52% до 0,78% масс./масс.; растительные сахара от 1,62% до 2,70% масс./масс.; вода от 6,2% до 9,3%; неорганические соединения растительного

происхождения от 3,6% до 5,7% масс./масс.; азотистые вещества растительного происхождения от 1,84% до 2,76% масс./масс.

Данная система, которая может быть составлена путем добавления одного или нескольких подходящих вспомогательных веществ, и/или носителей, и/или
5 натуральных пищевых или фармацевтически приемлемых ароматизаторов, показана для лечения или для содействия в лечении метаболического синдрома. Благодаря сочетанию всех компонентов композиции (растворимых волокон, нерастворимых волокон и терпенов) она представляет собой активную физиологическую систему (АФС), которая действует, взаимодействуя с
10 кишечником во всех его компонентах (кило, микробиота, кишечный эпителий). АФС образует комплексы с кишечным содержимым (кило), вызывает изменение физических свойств (увеличение вязкости), снижает концентрацию жиров и углеводов. В частности, АФС:

- делает всасывание данных веществ более постепенным (эффект замедления),
15 одновременно уменьшая общее количество всасываемого вещества;
 - восстанавливает баланс кишечной флоры, способствует более быстрому и стабильному улучшению метаболических функций; нормализации кишечного транзита, что дополнительно способствует выведению жиров (холестерина и триглицеридов) и углеводов (включая глюкозу);
 - 20 • уменьшает реабсорбцию желчных кислот, помогая сбалансировать уровни циркулирующего холестерина, и благодаря своей вязкости она занимает промежуточное положение между содержимым кишечника (богатым жирами, а также любыми раздражителями) и слизистой оболочкой, способствуя ее защите.
- В системе по настоящему изобретению растворимые и нерастворимые
25 растительные волокна приводят к образованию природного геля с физиологическими эффектами, которые проявляются по всей длине желудочно-кишечного тракта, что улучшает его транзит и увеличивает чувство сытости за счет замедления опорожнения желудка.

Высокая способность поглощать воду (wbc (water binding capacity) или
30 водосвязывающая способность) растворимых волокон приводит к образованию геля, который вызывает снижение всасывания питательных веществ, таких как углеводы, липиды и холестерин.

С помощью данного механизма достигается контроль постпрандиального гликемического и липемического пика, что со временем приводит к улучшению
35 метаболических параметров сахаров и жиров.

Нерастворимые волокна функционируют, прежде всего, как средства, способные увеличивать фекальную массу, увеличивать ее общую массу и ускорять ее выведение с последующим снижением всасывания питательных веществ, особенно липидов.

- 5 Как при ожирении/большой окружности талии, так и для лечения дисгликемии и дислипидемии, являющихся частью метаболического синдрома, необходимо снизить «активное» присутствие и биодоступность для всасывания липидов и углеводов и избегать постпрандиальных гликемических пиков. Оба данных эффекта являются результатом действия специфической смеси растворимых и
10 нерастворимых волокон, содержащихся в системе (смеси или композиции) по изобретению: секвестрирующий эффект и усиление перистальтики, что способствует выведению с фекалиями липидов и углеводов и любых других сопутствующих веществ.

- Оба условия требуют продуктов с химическими и физическими характеристиками,
15 которыми являются:

Способность становиться вязкими, связанная с наличием волокон

Способность связывать и удерживать воду, выражаемая водосвязывающей способностью.

- Водосвязывающая способность ($\geq 20\%$ для системы по изобретению)
20 представляет собой способность волокна набухать при контакте с водой и удерживать воду внутри матрикса даже при воздействии физических нагрузок, таких как центрифугирование.

Механизм действия системы по изобретению вытекает из указанных признаков и может быть сведен к четырем основным моментам:

- 25 утолщение несмешанного слоя, то есть образование инертной массы внутри желудка и кишечника, которая покрывает слизистую оболочку кишечника и частично маскирует питательные вещества на пути, по которому липиды и углеводы должны пройти из просвета кишечника в энтероциты, удлиняя время их всасывания и вызывая уменьшение и/или постепенное всасывание данных
30 веществ (эффект замедления),

увеличение вязкости содержимого кишечника, препятствующее смешиванию питательных веществ с пищеварительными ферментами и, следовательно, снижение эффективности пищеварения и, как следствие, снижение всасывания переваренных питательных веществ,

- 35 всасывание и секвестрация желчных кислот с последующим уменьшением в эмульсии липидов в просвете кишечника, снижением переваривающей

эффективности желудочной и панкреатической липаз; секвестрирующий эффект водорастворимых волокон, оказываемый на соли желчных кислот, предотвращает их всасывание в кишечнике, приводя к большему использованию холестерина печенью для нового производства желчных кислот, вызывая общее снижение суммарного уровня холестерина, ЛПНП в крови

защита слизистой оболочки кишечника и микробиоты от контакта со слишком высокими концентрациями липидов и углеводов.

Данное модулированное действие, типичное для волокон, также типично для механизма механического действия, поскольку оно не действует на специфические ферменты или рецепторы, присутствующие в просвете кишечника, но воздействует на реологические свойства кила и самих питательных веществ.

Чем больше питательных веществ сконцентрировано из-за чрезмерного потребления, тем больше они взаимодействуют с волокнами; чем меньше они сконцентрированы, тем меньше влияние волокон на реологические характеристики кила и всасывание будет выраженным.

К числу известных критических параметров производительности относятся WBC (способность связывать воду, water binding capacity) и общее количество волокон. От них зависит увеличение общего объема кишечного содержимого именно в водной части, где растворяются гидрофильные питательные вещества и липидные мицеллы, вместе с пищеварительными ферментами, вызывая тем самым разбавление концентрации питательных веществ и уменьшение и замедление их всасывания.

Другими словами, конкретная смесь растворимых и нерастворимых волокон и других компонентов системы по изобретению вызывает при контакте с водой образование вязкого геля с высоким уровнем WBC.

Авторы настоящего изобретения неожиданно обнаружили, что тщательный выбор компонентов, где по меньшей мере 30% указанных нерастворимых пищевых волокон представляет собой α -целлюлозу и по меньшей мере 15% указанных нерастворимых пищевых волокон представляет собой лигнин, или где по меньшей мере 35% указанного нерастворимого пищевого волокна представляет собой α -целлюлозу и по меньшей мере 17% указанного нерастворимого пищевого волокна представляет собой лигнин, или где по меньшей мере 40% указанного пищевого волокна представляет собой α -целлюлозу и по меньшей мере 18% указанного нерастворимого пищевого волокна представляет собой лигнин, позволяет получить систему, при взаимодействии которой с водой, находящейся в пищеварительном тракте, образуется гель, устойчивый к колебаниям pH, который

стабилен при значениях pH от 1,5 до pH 8 (см. раздел «Примеры»). Указанная стабильность гарантирует системное соответствие во всех отделах пищеварительной системы, от желудка до кишечника. Кроме того, система по изобретению ведет себя как псевдопластичная жидкость, так что ее вязкость
5 уменьшается по мере увеличения скорости деформации (см. раздел «Примеры» и фигуры) с уменьшением вязкости от около 123 Па.с при 0,1 с⁻¹, до 0,3 Па.с при 100 с⁻¹ при 37 °С. Данные значения вязкости демонстрируют медленное гелеобразование, что приводит к высокой эргономичности в желудочно-кишечном тракте, позволяя эффективно смешиваться с содержимым желудочно-кишечного
10 тракта.

Проведенные колебательные испытания, о которых сообщается в разделе примеров, также неожиданно показывают, учитывая высокое содержание лигнина в нерастворимых волокнах (которые по своей природе должны препятствовать образованию геля и плохо гидратировать), что продукт имеет широкую LVER (Visco
15 Region Linear elastic (область линейной вязкоупругости)), что подтверждает стабильность продукта.

Наконец, эксперименты по фракционированию показывают, что система по настоящему изобретению сопротивляется расслаиванию, сохраняя при этом структуру геля, несмотря на применяемые силы сдвига, давления и температуры,
20 демонстрируя способность геля, полученного в результате взаимодействия системы с водой, сопротивляться индуцированным деформационным напряжениям, сохраняя свою структуру и гомогенность. Данная функция особенно полезна при прохождении через желудочно-кишечный тракт, когда продукт подвергается сжатию и напряжению под действием перистальтических
25 раздражителей.

Сравнительные испытания с аналогичной композицией, в которой нерастворимые волокна не имеют процентного содержания альфа-целлюлозы и лигнина смеси или композиции согласно настоящему описанию или формуле изобретения, показывают, как соответствующий признак для лучшей эффективности продукта в
30 желудочно-кишечном тракте неожиданным образом улучшается, что позволяет получить более действенный эффект в лечении или в адъюватном лечении метаболического синдрома.

В предпочтительном варианте осуществления настоящее изобретение относится к смеси, включающей от 56% до 84% масс./масс. пищевых волокон, где от 31% до
35 47% масс./масс. указанной смеси представлено растворимыми волокнами и от 25% до 37% масс./масс. указанной смеси представлено нерастворимыми

волокнами; растительные жиры от 0,28% до 0,42% масс./масс.; растительные фенолы от 0,08% до 0,16% масс./масс.; растительные терпены от 0,52% до 0,78% масс./масс.; растительные сахара от 1,62% до 2,70% масс./масс.; вода от 6,2% до 9,3%; неорганические соединения, такие как соли и/или эфиры кислот и/или макроэлементы, растительного происхождения, от 3,6% до 5,7% масс./масс.; азотистые вещества растительного происхождения, такие как в основном белки и аминокислоты, от 1,84% до 2,76% масс./масс.

Таким образом, в предпочтительном варианте осуществления настоящее изобретение относится к смеси, содержащей от 56% до 84% масс./масс. пищевых волокон, из которых от 31% до 47% масс./масс. указанной смеси представлено растворимыми волокнами и от 25% до 37% масс./масс. указанной смеси представлено нерастворимыми волокнами; растительные жиры от 0,28% до 0,42% масс./масс.; растительные фенолы от 0,08% до 0,16% масс./масс.; растительные терпены от 0,52% до 0,78% масс./масс.; растительные сахара от 1,62% до 2,70% масс./масс.; вода от 6,2% до 9,3%; неорганические соединения, такие как соли и/или сложные эфиры кислот и/или макроэлементы, растительного происхождения, от 3,6% до 5,7% масс./масс.; азотистые вещества растительного происхождения, такие как в основном белки и аминокислоты, от 1,84% до 2,76% масс./масс.

В предпочтительном варианте осуществления указанные пищевые волокна составляют от 59,7% до 80,8% масс./масс. растительных волокон, где от 3,2% до 45% масс./масс. указанной смеси представлено растворимыми волокнами и от 26,5% до 35,8% масс./масс. указанной смеси представлено нерастворимыми волокнами или где указанные пищевые волокна составляют от 63% до 77% масс./масс. растительных волокон, при этом от 35% до 43% масс./масс. указанной смеси представлено растворимыми волокнами и от 28% до 34% масс./масс. указанной смеси представлено нерастворимыми волокнами.

Вариант осуществления, в котором по меньшей мере 30% указанных пищевых нерастворимых волокон составляет α -целлюлозу и по меньшей мере 15% указанных пищевых нерастворимых волокон составляет лигнин, или в котором по меньшей мере 35% указанных пищевых нерастворимых волокон составляет α -целлюлозу и по меньшей мере 17% указанных пищевых нерастворимых волокон представляет собой лигнин, или в котором по меньшей мере 40% указанных пищевых нерастворимых волокон представляет собой α -целлюлозу и по меньшей мере 18% указанных пищевых нерастворимых волокон составляет лигнин,

является особенно предпочтительным из-за преимущественных эффектов, раскрытых в разделе примеров.

В особенно предпочтительном варианте осуществления около 42% указанных пищевых волокон представляет собой α -целлюлозу, и около 19% указанных
5 нерастворимых пищевых волокон представляет собой лигнин.

В соответствии с настоящим изобретением, в любом варианте осуществления, описанном или заявленном как для смеси, так и для композиции, указанные пищевые волокна представляют собой по меньшей мере два из следующего: пищевые волокна конопля, хлопка, бамбука, конжака, глюкоманнана, овса,
10 спельты, риса, кукурузы, пшеницы, ячменя, баобаба, моркови, опунции, дайкона, альбеда цитрусовых, стевии, липы, льна, алтеи, мальвы, акации, ксантановой камеди, лиственницы, гуаровой камеди, стеркулии, цератонии, топинамбура, гороха, сои, подорожника, одуванчика, цикория, амаранта, агавы, каркаде, алоэ вера и присутствуют в указанной смеси в виде муки, порошков и/или водных или
15 водно-спиртовых экстрактов.

Дополнительно смесь или композиция по изобретению могут содержать инулин, глюкоманнан и волокна в виде растительных камедей, таких как гуммиарабик, ксантановая камедь, камедь лиственницы, камедь карайи.

Указанные выше волокна можно найти в конопле (растение), хлопке (растение, вата, семена), бамбуке (растение), овсе (растение, семена, кутикула), спельте (растение, семена, кутикула), рисе (растение, семена, кутикула), кукурузе (растение, семена, кутикула), пшенице (растение, семена, кутикула), ячмене (растение, семена, кутикула), баобабе (плоды), моркови (корень), конжаке (клубень), опунции (бледная, плоды), дайконе (хрен) (корень), альбеда
25 цитрусовых, стевии (листья, растение), липе (цветы и прицветники), льне (семена), алтее (корень), мальве (листья), акации (гуммиарабик) (плоды, семена, листья), ксантановой камеди, лиственнице (камедь лиственницы), циамописе тетрагонолоба (гуаровая камедь) (почки, листья, плоды), стеркулии (камедь карайи), цератонии (кэрб, семена), иерусалимской артишоке (корень), горохе (растение, плоды), сое (семена, кутикула), псиллиуме (семена), одуванчике
30 (корень), цикории (корень), амаранте (листья), агаве (растение), каркаде (листья, цветы, семена), алоэ вера (растение, листья).

Предпочтительно, в любом варианте осуществления, описанном или заявленном в настоящем документе, смесь или композиция по изобретению не содержит
35 целлюлозу в микрокристаллической форме, другими словами, целлюлозный

компонент в основном содержится в растительной муке или порошках, но не в виде очищенного из них вещества.

То же самое относится и к лигниновому компоненту.

Согласно настоящему изобретению растворимые волокна могут быть получены из:
5 водных экстрактов волокон, перечисленных выше, или из муки фруктов, растений и частей растений, перечисленных выше.

Как указано выше, нерастворимые волокна могут быть получены в результате: измельчения или измельчения в порошок растений, перечисленных ниже:

конопля (растение), хлопок (растение, вата, семена), бамбук (растение), овес
10 (растение, семена, кутикула), опунция (лопатки, плоды), спельта (растение, семена, кутикула), рис (растение, семена, кутикула), кукуруза (растение, семена, кутикула), пшеница (растение, семена, кутикула), ячмень (растение, семена, кутикула), баобаб (плоды), альбедо цитрусовых, стевия (листья, растение),
цератония (кэрб, семена), горох (растение, плоды, кутикула), соя (семена,
15 кутикула), агава (растение).

В настоящем изобретении опунция может быть в любом варианте осуществления *Opuntia ficus indica*.

Следовательно, в предпочтительной форме смесь или композиция по изобретению содержат нерастворимые волокна в виде измельченных или
20 измельченных в порошок растений указанных выше растений или их частей (как указано в скобках).

Пометка «растение» в скобках указывает на то, что измельченный материал или порошок предпочтительно получают из всего растения, а не из отдельных его частей.

25 Согласно настоящему изобретению фенолы могут быть получены из экстрактов растений, содержащих пищевые волокна, и из используемых растительных порошков. Таким образом, такие фенолы предпочтительно содержатся в порошках и/или в измельченном виде, и/или в экстрактах растений, указанных выше.

Терпены могут быть получены из одного или нескольких растений, перечисленных
30 выше. В предпочтительном варианте осуществления терпены, содержащиеся в смеси или композиции по изобретению, в основном обеспечены из стевии, которая может присутствовать в них, например, в виде порошка.

Азотистые вещества по настоящему изобретению также содержатся в экстрактах растений, содержащих пищевые волокна, и в порошках используемых растений
35 или используемых растений в измельченном виде.

В конкретном варианте осуществления все волокна смеси или композиции по изобретению представляют собой волокна глюкоманнана из конжака, алтея, льна, лайма, овса, стевии, опунции и также включают инулин и гуммиарабик.

Из них растворимые волокна глюкоманнана, алтея, льна, липы, инулина, гуммиарабика и нерастворимые волокна овса, стевии, опунции.

Соединения азота обеспечиваются глюкоманнаном, алтеем, льном, лаймом, овсом, стевией, опунцией, инулином, гуммиарабиком, фенольными соединениями алтея, льна, лайма, стевии, опунции и, в меньшей степени, всеми используемыми порошками, сахарами и производными из алтея, льна, лайма, стевии, опунции и, в меньшей степени, из всех используемых порошков, и терпены, по существу, из стевии.

В предпочтительном варианте осуществления смесь или композиция по изобретению содержит или состоит из

КЛАССЫ ВЕЩЕСТВ	Диапазон процентного содержания по отношению к общей массе смеси или композиции
Азотистые вещества растительного происхождения	1,84 – 2,76
Всего растительных пищевых волокон, разделенных на	56,20 - 84,30
Всего растворимых волокон	31,28 - 46,92
Всего нерастворимых волокон	24,92 - 37,38
Жиры	0,28 - 0,42
Вода	6,20 - 9,30
Фенолы	0,08 - 0,16
Терпены	0,52 - 0,78
Сахара	1,62 - 2,7
Неорганические соединения, такие как соли и/или сложные эфиры кислот и/или макроэлементы, растительного происхождения	3,6 - 5,7

Термин «содержит» используется во всем описании и в формуле изобретения, когда речь идет об общем составе смеси, в связи с тем, что минимальные процентные доли других веществ, в общей сложности максимум 0,5%, 1% или 2%, могут присутствовать и не быть обнаруженными или детектируемыми.

В одном варианте осуществления смесь или композиция по изобретению содержит или состоит из

КЛАССЫ ВЕЩЕСТВ	Диапазон процентного содержания по отношению к общей массе смеси или композиции		
	Пример 1	Пример 2	Пример 3
Азотистые вещества растительного происхождения	2,20	2,40	2,30
Всего растительных пищевых волокон, разделенных на	70,00	70,50	70,25
Всего растворимых волокон	37,30	40,90	39,10
Всего нерастворимых волокон	32,70	29,60	31,15
Жиры	0,30	0,40	0,35
Вода	7,50	8,00	7,75
Фенолы	0,14	0,10	0,12
Терпены	0,61	0,69	0,65
Сахара	1,71	2,60	2,16
Неорганические соединения, такие как соли и/или сложные эфиры кислот и/или макроэлементы, растительного происхождения	4,97	4,46	4,7

5 Смесь по изобретению может состоять из

Компонент	% масс./масс.
Глюкоманнановая мука	33,34 26,64-40,04
Овсяное волокно	31,20 24,96 37,44
Опунция	21,94 17,55-26,33
Инулин	4,73 3,78-5,68
Порошок гуммиарабика	4,73 3,78-5,68
Неосязаемый порошок стевии	2,26 1,81-2,74
Экстракт слизи цветков и прицветников липы	0,60 0,48-0,72
Лиофилизированный экстракт слизи семян льна	0,60 0,48-0,72
Лиофилизированный экстракт слизи корня алтея	0,60 0,48-0,72
Всего	100

Изобретение также относится к композиции, включающей смесь по любому из вариантов осуществления, обеспеченных в настоящем описании, и по меньшей

мере один эксципиент, и/или носитель, и/или фармацевтически приемлемый натуральный ароматизатор, где указанная смесь представляет собой активный ингредиент указанной композиции.

- Согласно варианту осуществления композиция соответствует по классам веществ и относительному процентному содержанию любому из вариантов осуществления смеси по изобретению, раскрытых в настоящем описании.

Примеры композиции приведены ниже.

Общий пример композиции:

Компонент	% масс./масс.
Глюкоманнановая мука	24,8-37,2
Овсяное волокно	23,22-34,82
Опунция	16,32-24,48
Натуральные ароматизаторы	5,6-8,4
Инулин	3,52-5,58
Порошок гуммиарабика	3,52-5,58
Неосвязаемый порошок стевии	1,68-2,52
Экстракт слизи цветков и прицветников липы	0,45-0,67
Лиофилизированный экстракт слизи семян льна	0,45-0,67
Лиофилизированный экстракт слизи корня алтея	0,45-0,67
Всего	100

- 10 Пример композиции 1

Компонент	% масс./масс.
Глюкоманнановая мука	31
Овсяное волокно	29, 0 2
Опунция	20, 4
Натуральные ароматизаторы	7
Инулин	4,4
Порошок гуммиарабика	4,4
Неосвязаемый порошок стевии	2,1
Экстракт слизи цветков и прицветников липы	0,56
Лиофилизированный экстракт слизи семян льна	0,56
Лиофилизированный экстракт слизи корня алтея	0,56
Всего	100

Пример композиции 2

Компонент	% масс./масс.
Глюкоманнановая мука	24,81
Овсяное волокно	34,82
Опунция	24,48
Натуральные ароматизаторы	5,6
Инулин	3,52
Порошок гуммиарабика	3,52
Неосвязаемый порошок стевии	1,68

Экстракт слизи цветков и прицветников липы	0,67
Лиофилизированный экстракт слизи семян льна	0,45
Лиофилизированный экстракт слизи корня алтея	0,45
Всего	100

Пример композиции 3

Компонент	% масс./масс.
Глюкоманнановая мука	36,59
Овсяное волокно	23,22
Опунция	16,32
Натуральные ароматизаторы	8,4
Инулин	5,58
Порошок гурамиарабика	5,58
Неосвязаемый порошок стевии	2,52
Экстракт слизи цветков и прицветников липы	0,45
Лиофилизированный экстракт слизи семян льна	0,67
Лиофилизированный экстракт слизи корня алтея	0,67
Всего	100

Пример композиции 4

Компонент	% масс./масс.
Глюкоманнановая мука	36,59
Нерастворимая рисовая клетчатка	23,22
Опунция	16,32
Натуральные ароматизаторы	8,4
Инулин	5,58
Порошок гурамиарабика	5,58
Неосвязаемый порошок стевии	2,52
Экстракт слизи цветков и прицветников липы	0,45
Лиофилизированный экстракт слизи семян льна	0,67
Лиофилизированный экстракт слизи корня алтея	0,67
Всего	100

5

Пример композиции 5

Компонент	% масс./масс.
Глюкоманнановая мука	36,59
Нерастворимая рисовая клетчатка	23,22
Опунция	16,32
Натуральные ароматизаторы	8,4
Инулин	5,58
Порошок гурамиарабика	5,58
Неосвязаемый порошок стевии	2,52
Экстракт слизи цветков и прицветников липы	0,45
Лиофилизированный экстракт слизи семян льна	0,67
Лиофилизированный экстракт слизи корня алтея	0,67
Всего	100

Композиция по изобретению может поставляться в виде порошка, в виде гранул в пакетиках, таблеток, капсул.

5 Система по изобретению (смесь или композиция) в любом из вариантов осуществления, представленных в настоящем описании и в формуле изобретения, показана для восстановления или содействия в восстановлении одного или нескольких основных индексных параметров метаболического дисбаланса, когда они изменены.

10 Данные параметры таковы: (для этой части необходимо будет предоставить данные в течение 12 месяцев)

- Уровни холестерина ЛПНП ≥ 100 мг/дл и/или холестерина ЛПВП < 40 мг/дл у мужчин и < 50 мг/дл у женщин;
- уровень триглицеридов ≥ 150 мг/дл;
- уровень глюкозы натощак > 100 мг/дл (ГПН) и/или нарушение
- 15 толерантности к глюкозе (или нарушение толерантности к глюкозе) 140-199 мг/дл (НТГ);
- высокие значения показателя окружности талии даже у лиц с нормальной массой тела (≥ 94 см у мужчин и ≥ 80 см у женщин).

20 Композицию по изобретению можно, например, вводить в суточной дозе, которая может варьироваться, например, от минимальной 3 г до максимальной 5 г, например, 3; 3,5; 4; 4,4; 5 г предпочтительно разделенные на два приема, например, по 1,5; 2; 2,25; 2,5 г перед основными приемами пищи.

Каждая доза, принимаемая внутрь перед едой, может быть приготовлена в виде

25 разовой дозы, такой как пакетик с гранулами, таблетка или капсула.

Изобретение также относится к смеси или композиции согласно любому из вариантов осуществления, обеспеченных в настоящем описании и в формуле изобретения, для применения в лечении или в качестве вспомогательного средства в лечении метаболического синдрома.

30 Лечение включает прием смеси или композиции по изобретению перед основными приемами пищи, например, за 30, 20, 15, 10 минут до основных приемов пищи.

Если композиция находится в виде гранул, в случае ее суспензии в воде или жидкости ее необходимо проглотить до образования геля после контакта с жидкостью.

35 Пример дозировки: 4-5 г в день как для взрослых, так и для детей от 8 лет перед двумя основными приемами пищи.

Хотя первые улучшения наступают уже после первого месяца терапии, желательно принимать продукт в течение по меньшей мере 2-3 месяцев. Однако можно повторять лечебный цикл несколько раз в течение года.

Поэтому смесь или композицию предпочтительно вводят перед основным приемом пищи. Когда используется гранулят, его можно вводить в виде суспензии в воде или другой жидкости, встряхивать и принимать внутрь, как только он смешивается, до образования геля, в соответствующем количестве и в течение соответствующего времени, в зависимости от конкретного состояния, начиная с нескольких недель до хронического потребления.

В любом месте описания и формулы изобретения термин «содержащий» может быть заменен термином «состоящий из».

Приведенные ниже примеры показывают химические и физические характеристики смеси по изобретению, которые демонстрируют ее эмерджентные свойства.

Данные экспериментов, представленные ниже, представляют собой результаты, полученные с использованием композиции, показанной в примере композиции 1, примеры других композиций, обеспеченные в данном описании, дали аналогичные результаты (данные не показаны).

Приведенные сравнительные данные получены при использовании композиции, в которой овсяное волокно заменено микрокристаллической целлюлозой.

ПРИМЕРЫ

1. ПОДГОТОВКА ПРОДУКТА

Компоненты продукта в соответствии с приведенными примерами составов представляют собой порошки с определенной определенными гранулометрическими свойствами, приготовленные из различных частей растений, таких как цветы, плоды, корни, семена, листья и т. д., с использованием способов, известных специалистам в данной области техники, таких как шелушение, резка, промывка, продувка, просеивание, сушка, измельчение и калибровка (например, для приготовления овсяного волокна и глюкоманнановой муки), или экстракты, полученные путем выдерживания отобранных и срезанных частей растений в растворителе, таком как вода или смеси воды и спирта, в течение разных промежутков времени, соотношений лекарственное средство/растворитель и температур. После концентрирования и пастеризации экстракты могут подвергаться сушке или промежуточным стадиям

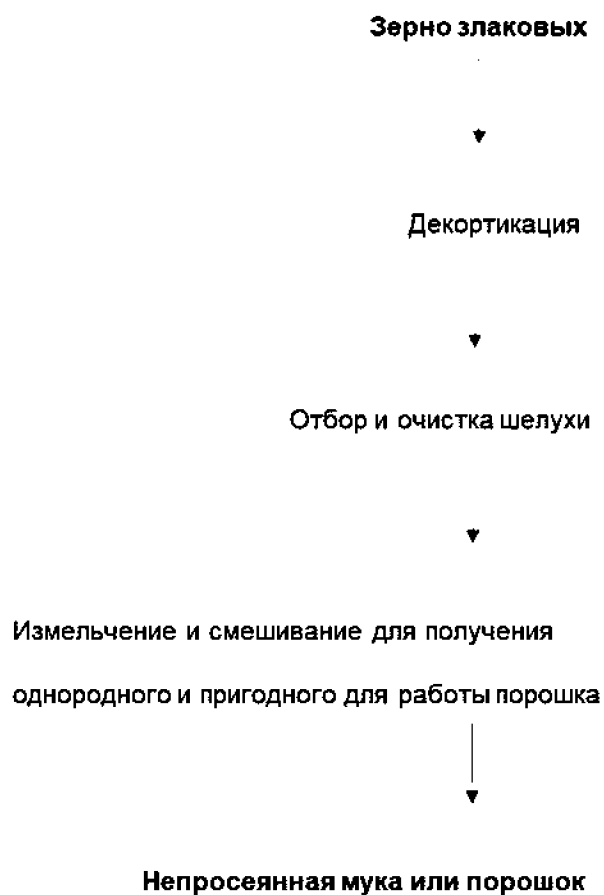
центрифугирования, фильтрации и адсорбции на различных субстратах для стандартизации их содержания перед сушкой.

Продукт содержит три водных экстракта, в частности алтея, липы и льняного семени.

- 5 На приведенных ниже диаграммах в качестве примера показан процесс производства экстракта корня алтея, экстракта липы и экстракта льняного семени. Композиция сравнения представлена композицией 1, в которой овсяное волокно заменено кристаллической микроцеллюлозой.

10

Пример муки из зерновой шелухи



Высушенный корень алтея

Общее название	Алтей лекарственный
Ботаническое название	<i>Althaea officinalis</i>
Семейство	<i>Malvaceae</i>
Используемая часть	Корень

Экстракция
Водная экстракция при соотношении D/S = 1/10
Температура = 90°C
Продолжительность = 4 часа

Концентрирование для удаления части воды

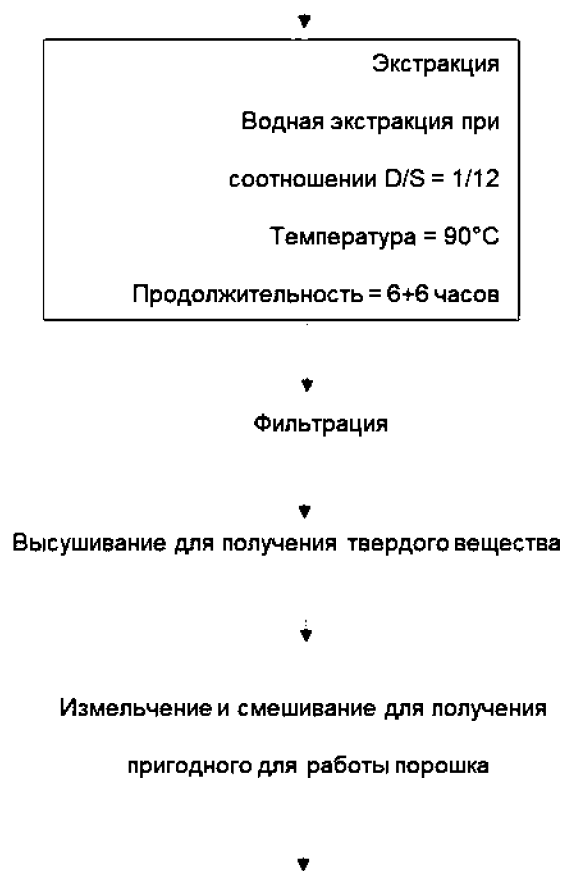
Высушивание для получения твердого вещества

Измельчение и смешивание для получения
пригодного для работы порошка

Экстракт высушенного корня алтея

БИОЛОГИЧЕСКИЕ СУХИЕ ЦВЕТКИ ЛИПЫ

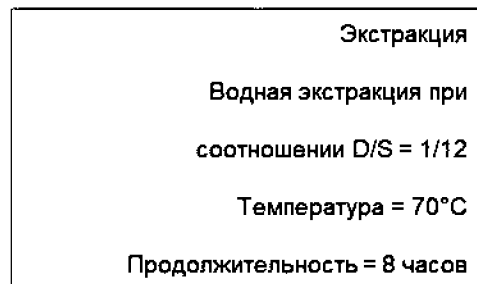
Общее название	Липа
Ботаническое название	<i>Tilia platyphyllos scopoll</i> – и/или <i>Tilia cordata miller</i>
Семейство	Tiliaceae
Используемая часть	Цветки



ЭКСТРАКТ MUSCUL. СУХИХ ЦВЕТКОВ ЛИПЫ

БИОЛОГИЧЕСКИЕ СЕМЕНА ЛЬНА СУХИЕ INT.SF.

Общее название	Лен
Ботаническое название	<i>Linum usitatissimum</i> L.
Семейство	Linaceae
Используемая часть	Семена



↓

Концентрирование для удаления части воды

↓

Высушивание для получения твердого вещества

↓

Измельчение и смешивание для получения пригодного для работы порошка

↓

ЭКСТРАКТ MUSCIL. СУХИХ СЕМЯН ЛЬНА

Компоненты продукта согласно примерам композиции, приведенным в подробном описании, в виде порошков или сухих экстрактов взвешивали, физически смешивали и подвергали влажной грануляции для повышения плотности и работоспособности системы.

В следующих примерах показаны данные, полученные с примером композиции 1, обеспеченным в подробном описании.

Все компоненты АФС при помещении в воду взаимодействуют через силы различного рода, способствуя образованию гомогенной системы продуктов с собственной кинетикой. Данная система представляет собой гель, который изначально имеет пониженную вязкость, но структурируется со временем, от нескольких минут до нескольких часов. В результате получается гомогенная система, которая ведет себя как таковая, даже если она помещена в среду с кислым pH, pH, близким к нейтральному, или щелочным pH, характерным для различных отделов желудочно-кишечного тракта.

Таким образом, данная система обладает особой эргономикой, поскольку она сохраняет свою гомогенность в желудочно-кишечном тракте, способность адаптироваться ко всему тракту и смешиваться с пищевым болюсом.

Для изучения физиологического поведения были проведены эксперименты с суспензией продукта при различных значениях pH и по реологическим характеристикам.

2. ИССЛЕДОВАНИЕ ПРИ РАЗЛИЧНЫХ pH

Для оценки гелеобразования при различных pH были приготовлены три буферные системы согласно USP: хлоридный буфер pH 1,5, фосфатный буфер pH 6,4 и pH 8. 2,5 г примера композиции 1 и 2,35 г примера сравнения 2 диспергировали в 150 мл жидкой среды и дисперсии медленно перемешивали в течение 1 минуты, после чего помещали в небольшую баню, нагретую до 37° С. Макроскопическая оценка кинетики гелеобразования показывает, что гель, образованный примером композиции 1, в отличие от примера сравнения, стабилен в присутствии высокой ионной силы и сильноокислого pH, при pH, близком к нейтральному, как и при щелочном pH, он гораздо более гомогенен и, следовательно, способствует эргономике системы.

3. РЕОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА

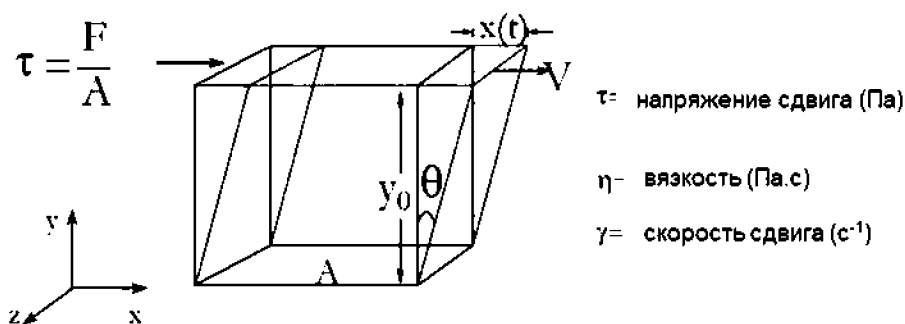
Реология представляет собой изучение течения и деформации материалов. В реометрах образец испытывает сдвиговую деформацию, то есть сжимается между двумя поверхностями. Нижняя поверхность соприкасается с частью прибора, которая остается неподвижной, верхняя поверхность соприкасается с поверхностью, движущейся с определенной силой, вызывающей, в зависимости от типа материала (твердый или жидкий), деформацию (x), которая может зависеть от времени, или, если материал является жидкостью, все будет вращаться с определенной скоростью (v). Данная деформация X или скорость V относится к первому слою материала, непосредственно контактирующему с движущейся поверхностью реометра. Слой материала непосредственно под ним будет тянуться под воздействием сверху, но деформация будет меньше, и v будет меньше. Это также относится к расположенному непосредственно под ним нижнему слою и так далее до самого нижнего слоя, который остается неподвижным: он не подвергается никакой деформации и не движется ни с какой скоростью. Таким образом, сдвигается ли верхний слой только или находится в непрерывном движении, существует ГРАДИЕНТ. Однако в реометрах речь идет не

о силе, скорости, смещении. Все данные параметры масштабируются в зависимости от размера выборки.

Например, сила F делится на поверхность, к которой она прикладывается, и получается НАПРЯЖЕНИЕ. Вязкость является мерой сопротивления жидкости потоку и определяется соотношением между напряжением сдвига и градиентом скорости течения (Па.с, Паскаль в секунду). ГРАДИЕНТ СКОЛЬЖЕНИЯ задается соотношением между скоростью вращения и толщиной зазора.

Параметры вязкости и скорости сдвига

В частности, для характеристики геля, образующегося после введения АФС в воду, были проведены два вида испытаний на примере композиции 1 и на сравнительной композиции:



Вязкость $\eta = \frac{\tau}{\dot{\gamma}}$

Скорость сдвига $\dot{\gamma} = \frac{v}{y_0}$

1- определение кривой течения.

Параметры анализа: скорость сдвига 0,1-100 с^{-1}

Температура 37°C

Количество повторов 3

2-определение области линейной вязкоупругости (LVER)

Параметры анализа: деформация сдвига 0,1-100%

Частота 5,0 Гц

Температура 37°C

Количество повторов 3

ПРИБОР: РОТАЦИОННЫЙ РЕОМЕТР TA INSTRUMENT

ГЕОМЕТРИЯ: ПЛАСТИНА-КОНУС С60 мм

ЗАЗОР: 29 мкм

ТЕМПЕРАТУРА: 37°C

КОЛИЧЕСТВО ПОВТОРОВ: 3

3.1 ПОДГОТОВКА ОБРАЗЦОВ:

- 5 В стакан емкостью 2 л добавляли 1 л термостатированной питьевой воды при температуре 50°C.

Для каждого испытания брали 150 мл воды при 50°C и помещали в химический стакан на 200 мл.

- Для каждого измерения в химический стакан постепенно добавляли 1 пакетик гранул и суспензию перемешивали вручную в течение 1 минуты.

Время, прошедшее между приготовлением геля и измерением, составляло 30 с.

На мерную чашку загружали 1 мл продукта.

3.2 РЕЗУЛЬТАТЫ:

- 15 Используя тест определения кривой течения, вязкость образца измеряют при различных прилагаемых скоростях сдвига. В результате получается график, показывающий тенденцию изменения вязкости (η , Па.с) в зависимости от скорости сдвига ($\dot{\gamma}$, с⁻¹). Как видно из графика, представленного на фигуре 2, поведение геля, образованного примером АФС композиции 1, оказалось сравнимым с
- 20 псевдопластичной неньютоновской жидкостью, то есть жидкостью, характеризующейся вязкостью, которая уменьшается по мере увеличения градиента скорости течения. Пример композиции 1 имеет более низкую вязкость, около 123 Па.с, при градиенте скорости течения 0,1 с⁻¹ по сравнению со
- 25 сравнительным примером, характеризующимся вязкостью, составляющей около 206 Па.с, что свидетельствует о том, что образование геля происходит более медленно и равномерно. Это приводит к повышению эргономичности в желудочно-кишечном тракте, что обеспечивает более однородное смешивание с присутствующим в нем содержимым и уменьшение побочных эффектов, тем самым способствуя соответствию продукта требованиям.
- 30 Определение области линейной вязкоупругости (LVER-Linear Visco Elastic Area) представляет собой измерение, проводимое с помощью колебательного способа, которое позволяет оценить вязкоупругое поведение материала путем определения значений деформации сдвига (деформация γ^* , %), при которых образец деформируется. При приложении к образцу сдвигающей силы
- 35 возрастающей интенсивности и с постоянной частотой колебаний механическая структура материала при заданной деформации разрушается. В данный момент,

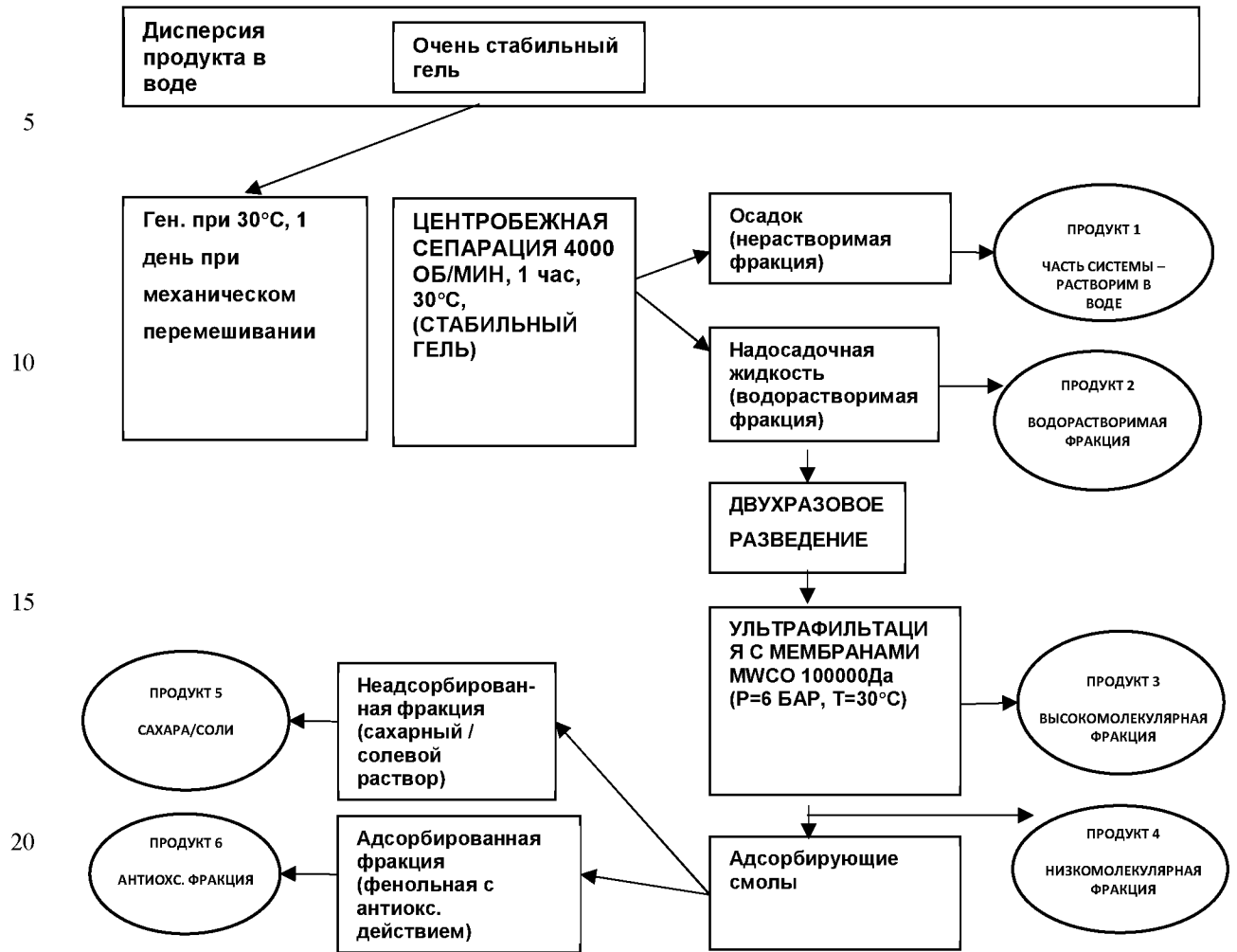
если образец способен течь, он начнет вести себя как жидкость. Параметрами, оцениваемые таким испытанием, являются G' и G'' . G' представляет собой модуль упругости (или консервативный) и определяет способность материала накапливать энергию в виде упругих деформаций (обратимых); G'' представляет собой вязкостной (диссипативный) модуль и определяет способность материала рассеивать энергию за счет скольжения. Внутри LVER модули G' и G'' имеют постоянное значение, так как в данной области система не претерпевает никаких изменений, поскольку отклик материала не зависит от напряжения, которое прикладывается к нему. Как показано на фигуре 3, пример композиции 1 характеризуется более широкой LVER, чем сравнительный пример, что указывает на большую устойчивость геля, образованного композицией 1, к деформационному напряжению, несмотря на заметное присутствие лигнина, длинноцепочечного нерастворимого волокна.

Овсяное волокно характеризуется большим количеством лигнина, который по своей природе должен противодействовать образованию геля глюкоманнана (интеркалируя его) и становиться плохо гидратируемым. Лигнин фактически является вторичным метаболитом растений, обладающим гидроизолирующим действием с небольшой гидратационной способностью. Однако при наблюдении за образцами в воде становится очевидным образование геля и, действительно, то, что компоненты взаимодействуют с образованием гомогенной системы, демонстрируя, таким образом, эмерджентное свойство.

4. ИСПЫТАНИЯ ФРАКЦИОНИРОВАНИЯ ГЕЛЯ, ПОЛУЧЕННОГО ОТ КОНТАКТА КОМПОЗИЦИИ ПО ИЗОБРЕТЕНИЮ С ВОДОЙ

Продукт, используемый для испытания (500 г) примера композиции 1.

Процесс фракционирования: схема



Суспензия композиции в воде

Первая фаза процесса включает гидратацию композиции в воде. Пример продукта композиции 1 гидратировали в воде в соотношении около 1/50. Попадая в воду, продукт образует гель.

Чтобы вызвать отделение геля, добавляли большее количество воды до соотношения 1/60.

На основании данных, полученных в результате реологического исследования, ожидалось, что гелевая фаза естественным образом растворится в течение интервала времени, превышающего 2 дня. Центрифуга должна была ускорить процесс. Таким образом, продукт в виде суспензии центрифугировали сразу же после растворения, но фаза оставалась стабильной, поэтому ее снова центрифугировали через 24 часа. После ожидания в течение 24 часов и второго

откручивания в центрифуге гель стал менее вязким, поэтому было проведено фракционирование для ограничения нежелательных явлений деградации. Никакие другие силы механического или термического напряжения не применялись, чтобы не предопределять априори разрушение более

5 высокомолекулярных волокон.

Процесс проводили с первой стадией центрифугирования для разделения растворимой и нерастворимой фракций. Отделение растворимой фракции от нерастворимой было получено через 20 минут при 40000 об/мин. Значения выхода, относящиеся к данной нерастворимой фракции, показаны в общей

10 таблице ниже.

4.1 Фракционирование компонентов по молекулярным размерам и по сродству к адсорбирующим смолам

Затем надосадочную жидкость, полученную после центрифугирования (растворимая фракция), фильтровали способом ультрафильтрации со спирально-навитой мембраной с отсечкой по молекулярной массе (MWCO) 10000 Да. Способ

15 позволяет разделить компоненты при ограниченных давлениях через полупроницаемую мембрану в зависимости от их размера (молекулярной массы). Продукт с исходным разбавлением 1/60 был все еще слишком вязким, чтобы его можно было обрабатывать ультрафильтрацией, было обнаружено, что вязкость

20 продукта слишком высока, что приводит к колебаниям и слишком высокому давлению на мембране и потокам с низкой проницаемостью. Поэтому продукт разбавляли второй раз 1:2 деминерализованной водой (окончательное разведение 1/120).

С данным разбавлением можно было обрабатывать весь продукт, хотя процесс

25 был медленным и трудным.

В конце испытания используемая мембрана дает отрицательный результат при испытании производительности, что указывает на ее закупорку или повреждение во время процесса.

Выход фракции ретентата с высокой молекулярной массой был количественно

30 низким и в любом случае ниже, чем ожидалось. Процесс в целом был особенно сложным и сопровождался большими потерями. Низкомолекулярную фракцию (пермеат) собирали и затем обрабатывали на колонке с адсорбирующей смолой, чтобы дополнительно охарактеризовать данную фракцию в отношении аффинного сродства к адсорбирующим смолам.

Трудности возникли и при фракционировании с адсорбционной смолой из-за

35 остаточной вязкости фракции и пленкообразующей активности, определяющей

медленное течение в колонке, адгезию к внутренним поверхностям колонки и, вероятно, также к пористым поверхностям частиц смолы. Следовательно, процесс характеризовался высокими технологическими потерями. Характеристика растворимой фракции неудовлетворительна.

- 5 Ниже представлена таблица с выходами, теоретическими ожидаемыми результатами и результатами, полученными при фракционировании системы АФС на примере композиции 1:

	Выход% по сравнению с исходным продуктом	Фракция, характеризующая продукт	Теоретические ожидаемые результаты	Полученные результаты
Исходный продукт				
Осадок после центрифугирования	37,7	НЕРАСТВОРИМАЯ ФРАКЦИЯ	Ожидаемые нерастворимые компоненты 35-40% гипотетического вклада из: опунции, овса и стевии.	Фаза разрушения гелевых сетчатых структур особенно сложна: было приложено много сил: сила сдвига при перемешивании и температуре, центробежная сила в течение длительных периодов времени. Растворимая и нерастворимая фракции были разделены в соответствии с ожиданиями, однако все еще присутствующая гелевая фаза вызывала большие потери, фактически 100% продукта не извлекалось.
Растворимая фракция	51,1	РАСТВОРИМАЯ ФРАКЦИЯ		
Из них из РАСТВОРИМОЙ ФРАКЦИИ :				
Высокомолекулярная фракция	4,93	РАСТВОРИМАЯ ФРАКЦИЯ С ВЫСОКОЙ МОЛЕКУЛЯРНОЙ МАССОЙ	Выход 25-30% ожидался из-за вклада растворимых соединений с высокой молекулярной массой: полученных в основном из глюкоманнана и слизи алтея, лайма и льна и гуммиарабика.	Фракционирование при ультрафильтрации на спирально-навитой мембране было очень сложным, так как в первом опыте, несмотря на то, что гель не воспринимался, это определило большое сопротивление приложенной силе с последующим повышением внутримембранного давления системы и повышение давления. Во втором испытании на фракционирование система была дополнительно разбавлена (получено 0,5 г на 60 литров воды). Система повела себя неожиданно, и авторы изобретения стали

				свидетелями прохождения соединений через мембрану.
Низкомолекулярная фракция	78,0	РАСТВОРИМАЯ ФРАКЦИЯ СО СРЕДНЕЙ/НИЗКОЙ МОЛЕКУЛЯРНОЙ МАССОЙ		
Из них из НИЗКОМОЛЕКУЛЯРНОЙ ФРАКЦИИ:				
Фракция, адсорбированная смолой	11,9	ФРАКЦИЯ СРЕДНЕЙ И НИЗКОЙ МОЛЕКУЛЯРНОЙ МАССЫ	Фракция, представленная стевиозилгликозидами и вторичными компонентами и метаболитами с антиоксидантным действием (например, некоторые низкомолекулярные фенолы, некоторые низкомолекулярные лигнины)	Процесс был очень сложным, и авторы изобретения столкнулись с огромным количеством потерь.
Фракция, не адсорбированная смолой	13,1	ФРАКЦИЯ СРЕДНЕЙ И НИЗКОЙ МОЛЕКУЛЯРНОЙ МАССЫ	Солевая или сахаристая фракция	

Выход фракции, адсорбированной на смоле, является количественно высоким по сравнению с ожидаемым, так же как и выход высокомолекулярной фракции.

Таким образом, гель очень стабилен и демонстрирует устойчивость к разделению основных классов компонентов при применении физических способов.

- 5 Продукт, даже если он подвергается способам физического фракционирования, используемым для разделения различных компонентов, сопротивляется, сохраняя структуру геля, несмотря на применяемые силы сдвига, давление и температуру, и дает результаты фракционирования, которые не ожидаются, исходя из композиции, данное экспериментальное наблюдение позволяет еще раз
- 10 подтвердить эмерджентное поведение геля.

5. ХИМИЧЕСКИЙ СОСТАВ ОВСЯНОГО ВОЛОКНА И МИКРОКРИСТАЛЛИЧЕСКОЙ ЦЕЛЛЮЛОЗЫ

- 15 Был измерен химический состав следующих образцов:

- Образец овсяного волокна 1
- Образец овсяного волокна 2
- Целлюлоза микрокристаллическая SF. (Chicelmi, 18H0105).

- 20 В частности, были проведены анализы с целью определения количества:

- лигнина;

- α-целлюлозы (по методике, включающей определение промежуточной холоцеллюлозы, то есть фракции целлюлозы, обогащенной гемицеллюлозами);
- гемицеллюлозы (полученного разницей);
- 5 - зольности.

Перед проведением анализов материал просеивали до достижения размера частиц от 40 до 60 меш (0,25-0,42 мм), как принято в случае лигноцеллюлозных материалов. Анализы проводились в двух повторях.

- Кроме того, перед анализами навеску муки подсушивали в печи при 103°C до
- 10 достижения постоянной массы. Таким образом, по соглашению, результаты относили к сухой массе. Часть этой же порции использовали и для определения зольности.

Последовательно с порошком были проведены и другие определения:

- 15 - содержание экстрактивных веществ, растворимых в органических растворителях,
- содержание водорастворимых экстрактивных веществ,
- кислый лигнин (или лигнин Класона),
- содержание холоцеллюлозы,
- содержание α-целлюлозы,
- 20 - зольность.

Содержание экстрактивных веществ, растворимых в органических растворителях

Определение содержания экстрактивных веществ, растворимых в органических растворителях, проводили с помощью экстрактора Сокслета (Soxhlet) по методике, описанной в стандарте TAPPI T204, используя в качестве растворителя смесь

25 этанола и толуола в соотношении 1:2.

Содержание водорастворимых экстрактивных веществ

- Определение содержания водорастворимых экстрактивных веществ проводили в соответствии с методикой, описанной в стандарте TAPPI T207, с использованием той же муки, уже лишенной экстрактивных веществ, растворимых в органических
- 30 растворителях, и также в данном случае с использованием экстрактора Сокслета. Учитывая, что определение обоих видов экстрактивных веществ (водорастворимых и растворимых в органических растворителях) требует взвешивания остатка, извлеченного из растворителей внутри колбы, и того, что белки не растворимы (или очень мало растворимы) ни в используемых
- 35 органических растворителях, ни в воде, можно считать, что значение, полученное

в обоих измерениях, получено за вычетом содержания белка в проанализированных материалах.

Содержание лигнина

Определение лигнина проводили по методике, описанной в стандарте TAPPI T222.

- 5 Его обычно называют кислым лигнином или лигнином Класона. При этом использовалась мука, уже предварительно лишенная как растворимых в органических растворителях, так и водорастворимых экстрактивных веществ.

- Учитывая, что при определении лигнина используется очень концентрированная серная кислота, что возможно полное растворение белков в таком кислом
10 растворе и что в конце процедуры взвешивается нерастворимый остаток, можно считать, что значение, полученное в данном измерении, получено за вычетом содержания белка в проанализированных материалах.

Зольность

- Определение зольности проводили по методике, описанной в стандарте TAPPI
15 T211, путем помещения в муфельную печь при температуре 525°C на 1 час.

Учитывая, что все органические материалы считаются разложившимися до рабочей температуры, можно считать, что значение, полученное в данном измерении, получено за вычетом содержания белка в проанализированных материалах.

- 20 Содержание холоцеллюлозы

Холоцеллюлоза определяется как все, что остается от древесного материала без экстрактивных веществ после делигнификации. Фактически данная величина соответствует сумме остаточной целлюлозы и гемицеллюлоз, поэтому ее можно определить по разнице.

- 25 В частности, значение для холоцеллюлозы (H) было получено путем арифметической разности с суммой

других химических компонентов согласно следующему выражению:

- 30
$$H = 100 - (L + EO + EA + C) \quad (\text{все значения выражены в } \%).$$

В данном выражении общий параметр P (в конкретном случае: L, EO, EA, C) определяется как:

- 35
$$P = \frac{M_p}{M_{\text{мука}}} \quad [\%],$$

где M_p представляет собой массу рассматриваемого параметра и $M_{\text{ангид}}$ представляет собой безводную массу муки.

Содержание α-целлюлозы

Содержание α -целлюлозы измеряли непосредственно как остаток после обработки холоцеллюлозы 17,5%-ным раствором соды в соответствии с процедурой, описанной Браунингом (Browning, BL, 1967, Methods of wood chemistry, Vol. I, Interscience Publishers. A Division of John Wiley and Sons Inc., New York), слегка модифицированным способом (способ IV ALSA AC-21). Для оценки α -целлюлозы холоцеллюлозу, выступающую в роли предшественника, получали по способу Нормана и Дженкинса (Norman and Jenkins): экстрагированную муку подвергали серии чередующихся обработок подкисленным гипохлоритом натрия и сульфитом натрия, повторяемых до исчезновения красного цвета, обусловленного протеканием реакции Мауле (Mäule).

Обычно считается, что α -целлюлоза как фракция холоцеллюлозы, нерастворимая в сильном щелочном растворе, по существу пропорциональна кристаллической части целлюлозы в лигноцеллюлозных материалах.

Учитывая, что в процедуре выделения холоцеллюлозы используется 20%-ная серная кислота, в которой возможно растворение белков в данных условиях, и что в конце процедуры нерастворимый остаток взвешивается, можно считать, что полученное таким образом значение получено за вычетом содержания белка в проанализированных материалах.

Содержание гемицеллюлозы

Как уже упоминалось, гемицеллюлозы были получены как разница между холоцеллюлозой и α -целлюлозой, как это часто предлагается в научно-технической области. В частности, значение получается путем вычисления разницы:

$$\text{гемицеллюлоза} = H - \alpha\text{-целлюлоза}$$

25

Результаты

Материал	Овсяное волокно 1		Овсяное волокно 2		Микрокристаллическая целлюлоза	
Образец	A1	A2	B1	B2	C1	C2
Органические экстрактивные вещества, %	1,7	1,8	2,2	2,2	0,2	0,2
Водорастворимые экстрактивные вещества, %	2,5	2,6	3,8	3,9	0,2	0,3

Лигнин, %	21,4	20,8	18,6	20,2	0,1	0,1
Холоцеллюлоза, %	68,5	68,9	69,3	67,7	99,5	99,4
α-Целлюлоза, %	40,2	40,6	40,1	39,6	9,7	9,4
Зольность, %	3,9	3,8	4,0	3,9	0,0	0,0
Белки*, %	2,1	2,1	2,2	2,2	-	-

Пример композиции 1

Статистические способы

Количественные данные представлены в виде среднего значения, стандартного отклонения (standard deviation (sd)), медианы, первого и третьего квартиля (Q1-Q3), минимума и максимума, категориальные данные в виде абсолютной частоты и процента.

ИМТ был рассчитан и разделен на 4 класса.

Анализы проводились с помощью программного обеспечения SAS 9.4.

10 Проверка анкет

В случае, если пациент на вопрос 9 заявляет, что изменения нет, на вопрос 10 не ожидается никакого ответа. В некоторых случаях это не происходило. Если на вопрос 9 пациент отвечал «Нет среди измененных параметров» и вводил ответ на вопрос 10 (это происходит 20 раз, всего у 9 пациентов), вопрос 10 модифицировался и считался «пустым» (то есть симптом не присутствует). У 6 из 15 пациентов на вопрос 10 просили ответить одновременно относительно времени эффективности примера композиции 1 для контроля повышения уровня сахара в крови или нарушенной толерантности к глюкозе. Если на вопрос 9 пациент отвечал «Нет среди измененных параметров», то соответствующая переменная вопроса 10 оставалась пустой, в противном случае оценка компонента один учитывалась для обеих переменных.

Пациент 1-05 на вопрос 9 по артериальному давлению указывает как достаточно, так и «нет среди основных показателей жизнедеятельности». Это было сочтено «Нет среди показателей жизнедеятельности».

25 Пациент 1-03 на вопрос 11 указал, что не похудел, но на вопрос 12 указал потерянные кг. Ответом на вопрос 11 считалось «да».

У пациентов с 1-01 по 1-05 в вопросе 3 указывалась масса до приема примера композиции 1, у остальных пациентов, напротив, вводилась текущая масса на дату заполнения анкеты. Масса учитывалась для всех пациентов при заполнении 30 анкеты: для пациентов с 1-01 по 1-05 она рассчитывалась как «исходная масса» - «потерянная масса» с использованием ответа на вопрос 12.

У 3 пациентов в вопросе 6 было отмечено «Нет», но затем было указано, что что-то соблюдается помимо приема примера композиции 1. Для таких пациентов ответом считалось «Да».

Полученные результаты

- 5 Данные были собраны у 15 пациентов, 73% (11 из 15) женщин и 53% (8 из 15) в возрасте от 31 до 50 лет, 100% (15 из 15) с избыточным весом или ожирением (таблица 1). Текущая средняя масса пациентов составляет 97,27 (стандартное отклонение 14,04), средний ИМТ составляет 37,41 (стандартное отклонение 6,21). В таблицах от 1 до 6 представлены данные для всей группы пациентов.

		Сводная статистика	Всего (N=15)
Пол	Мужчина	%, n (число)	26,7% (4/15)
	Женщина	%, n	73,3% (11/15)
Возраст	18-30	%, n	13,3% (2/15)
	31-50	%, n	53,3% (8/15)
	51-64	%, n	26,7% (4/15)
	>64	%, n	6,7% (1/15)
Масса		N	15 (100,0%)
		Среднее $\pm$ SD	97,27 $\pm$ 14,043
		Медиана (Q1-Q3)	99,00 (92,00-108,00)
		Мин-Макс	66,0-123,0
		Отсутствует	0
Рост		N	15 (100,0%)
		Среднее $\pm$ SD	1,62 $\pm$ 0,096
		Медиана (Q1-Q3)	1,58 (1,53-1,72)
		Мин-Макс	1,5-1,8
		Отсутствует	0
ИМТ		N	15 (100,0%)
		Среднее $\pm$ SD	37,41 $\pm$ 6,206
		Медиана (Q1-Q3)	37,80 (31,96-42,10)
		Мин-Макс	26,4-46,7
		Отсутствует	0
ИМТ в классах	25-30	%, n	13,3% (2/15)
	>30	%, n	86,7% (13/15)

Таблица 1 Социально-демографические данные

87% (13 из 15) пациентов принимают пример композиции 1 более 3 месяцев. 13 из 15 пациентов (87%) принимают его в дополнение к чему-то еще: 67% (10 из 15) также соблюдают диету, 7 из 15 (47%) также следуют регулярной программе физической активности и 7 из 15 (47%) также принимают другие лекарственные средства для контроля метаболических параметров. 5 из 15 пациентов (33%) страдают сахарным диабетом и все они (100%, 5 из 5) проходят терапию по поводу данного заболевания.

		Сводная статистика	Всего (N=15)
Как долго вы принимаете пример композиции 1	Более 1 месяца	%, n	13,3% (2/15)
	Более 3 месяцев	%, n	86,7% (13/15)
Принимаете ли вы что-то еще, кроме примера композиции 1		%, n	86,7% (13/15)
Дополнительная программа контроля массы		%, n	66,7% (10/15)
Программа дополнительной физической активности		%, n	46,7% (7/15)
Дополнительные лекарственные средства		%, n	46,7% (7/15)
Диабет		%, n	33,3% (5/15)
Терапия диабета		%, n	100,0% (5/5)

10

Таблица 2. Данные по заболеваниям при приеме примера композиции 1.

87% пациентов (13 из 15) заявили, что пример композиции 1 был «достаточно» эффективным для контроля холестерина ЛПНП. При этом 87% (13 из 15) заявили, что он «достаточно» эффективен для контроля триглицеридов. 40% (6 из 15) пациентов заявили, что пример композиции 1 был «не очень» эффективным для контроля холестерина ЛПВП. У 93% (14 из 15) пациентов среди нарушенных показателей отсутствовала толерантность к глюкозе. При этом у 93% (14 из 15) пациентов среди измененных показателей отсутствовало артериальное давление.

15

		Сводная статистика	Всего (N=15)
Окружность талии	Недостаточно	%, n	20,0% (3/15)
	Достаточно	%, n	80,0% (12/15)
Холестерин ЛПНП	Недостаточно	%, n	13,3% (2/15)
	Достаточно	%, n	86,7% (13/15)
Холестерин ЛПВП	Недостаточно	%, n	40,0% (6/15)
	Достаточно	%, n	60,0% (9/15)
Триглицериды	Мало	%, n	13,3% (2/15)
	Достаточно	%, n	86,7% (13/15)
Уровень сахара в крови натощак	Нет среди моих симптомов	%, n	46,7% (7/15)
	Недостаточно	%, n	6,7% (1/15)
	Достаточно	%, n	40,0% (6/15)
	Очень	%, n	6,7% (1/15)
Толерантность к глюкозе	Нет среди моих симптомов	%, n	93,3% (14/15)
	Достаточно	%, n	6,7% (1/15)
Артериальное давление	Нет среди моих симптомов	%, n	93,3% (14/15)
	Недостаточно	%, n	6,7% (1/15)

Таблица 3. Насколько эффективным был пример композиции 1 в контроле изменений каждого из следующих метаболических параметров?

- 5 8 из 15 пациентов (53%) пример композиции 1 помог в контроле изменений окружности талии через три месяца, в то время как 2 из 15 пациентов (13%) не обнаружили улучшения. Для холестерина ЛПНП 47% (7 из 15) пациентов смогли увидеть улучшения через три месяца, в то время как для холестерина ЛПВП через 3 месяца помощь была оказана 40% (6 из 15) пациентов. Через 3 месяца 43% (6 из 14) пациентов отметили улучшение в контроле изменений уровня триглицеридов. Что касается изменений уровня глюкозы в крови натощак, 57% (4 из 7) пациентов почувствовали пользу от примера композиции 1 через два месяца.

		Сводная статистика	Всего (N=15)
Окружность талии	Никаких улучшений	%, n	13,3% (2/15)
	Более чем через три месяца	%, n	13,3% (2/15)

		Сводная статистика	Всего (N=15)
	Через три месяца	%, n	53,3% (8/15)
	Через два месяца	%, n	13,3% (2/15)
	Через один месяц	%, n	6,7% (1/15)
Холестерин ЛПНП	Более чем через три месяца	%, n	13,3% (2/15)
	Через три месяца	%, n	46,7% (7/15)
	Через два месяца	%, n	26,7% (4/15)
	Через один месяц	%, n	13,3% (2/15)
Холестерин ЛПВП	Более чем через три месяца	%, n	26,7% (4/15)
	Через три месяца	%, n	40,0% (6/15)
	Через два месяца	%, n	20,0% (3/15)
	Через один месяц	%, n	13,3% (2/15)
Триглицериды	Более чем через три месяца	%, n	14,3% (2/14)
	Через три месяца	%, n	42,9% (6/14)
	Через два месяца	%, n	28,6% (4/14)
	Через один месяц	%, n	14,3% (2/14)
Уровень сахара в крови натощак	Более чем через три месяца	%, n	14,3% (1/7)
	Через три месяца	%, n	14,3% (1/7)
	Через два месяца	%, n	57,1% (4/7)
	Через один месяц	%, n	14,3% (1/7)
Толерантность к глюкозе	Через один месяц	%, n	100,0% (1/1)
Артериальное давление	Более чем через три месяца	%, n	100,0% (1/1)

Таблица 4 Через какое время после начала приема примера композиции 1 продукт помог контролировать изменения каждого из следующих метаболических параметров?

5

У 93% (13 из 14) пациентов наблюдалось снижение массы. Пациенты потеряли в среднем 3,38 кг (SD 1,2) со средним процентным изменением (потеря массы/начальная масса * 100) на 3,47% (SD 1,3).

12 из 14 пациентов (86%) забыли принять пример композиции 1 менее чем в 10% случаев, 15% (2 из 13) прекратили его прием более чем на 2 дня.

		Сводная статистика	Всего (N=15)
Снижение массы		%, n	92,9% (13/14)
Потерянная масса (кг)		N	13 (86,7%)
		Среднее $\pm$ SD	3,38 $\pm$ 1,193
		Медиана (Q1-Q3)	3,00 (2,00-4,00)
		Мин-Макс	2,0-5,0
		Отсутствует	2
Начальная масса		N	13 (86,7%)
		Среднее $\pm$ SD	99,00 $\pm$ 14,595
		Медиана (Q1-Q3)	100,00 (97,00-103,00)
		Мин-Макс	70,0-128,0
		Отсутствует	2
Изменение массы с начала (%)		N	13 (86,7%)
		Среднее $\pm$ SD	3,47 $\pm$ 1,289
		Медиана (Q1-Q3)	3,41 (2,53-4,00)
		Мин-Макс	1,9-5,7
		Отсутствует	2
Забыл принять	Менее чем в 10% случаев	%, n	85,7% (12/14)
	От 10% до 20%	%, n	14,3% (2/14)
Прерванный прием		%, n	15,4% (2/13)

Таблица 5 Снижение массы и прерывание приема примера композиции 1

5

50% пациентов (7 из 14) заявили, что с примером композиции 1 качество их жизни «вполне» улучшилось. У 6 из 9 пациентов (67%) наблюдается улучшение настроения, ни один пациент не отмечает улучшения в социальной жизни, работоспособности или концентрации внимания в повседневных действиях. 89% пациентов (8/9) заявляют, что пример композиции 1 позволяет избежать использования лекарственных средств для контроля метаболических параметров, если сочетать их с программой диеты и программой регулярной физической

10

активности. 56% (5 из 9) считают безопасность примера композиции 1 «отличной», 44% (4 из 9) «хорошей».

		Сводная статистика	Всего (N=15)
Улучшение качества жизни с помощью примера композиции 1	Нисколько	%, n	21,4% (3/14)
	Мало	%, n	28,6% (4/14)
	Достаточно	%, n	50,0% (7/14)
Улучшение настроения		%, n	66,7% (6/9)
Улучшение социальной жизни		%, n	0,0% (0/9)
Улучшение работы		%, n	0,0% (0/9)
Улучшение сна		%, n	11,1% (1/9)
Улучшение внимания		%, n	0,0% (0/9)
Улучшение усталости		%, n	22,2% (2/9)
Пример композиции 1 позволяет избежать использования лекарственных средств	Да, но в сочетании с планом диеты + регулярной программой физической активности	%, n	88,9% (8/9)
	Да, но в сочетании по меньшей мере с планом диеты	%, n	11,1% (1/9)
Безопасность	Хорошая	%, n	44,4% (4/9)
	Отличная	%, n	55,6% (5/9)

5 Таблица 6 Улучшение качества жизни и безопасности примера композиции 1

Такие же испытания также были проведены для примеров композиций 2, 3, 4 и 5, для которых были получены результаты, сравнимые с результатами, указанными в таблицах от 1 до 6, относящихся к примеру композиции 1.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Смесь, содержащая от 56% до 84% масс./масс. пищевых волокон, где от 31% до 47% масс./масс. указанной смеси представлено растворимыми волокнами
5 и от 25% до 37% масс./масс. указанной смеси представлено нерастворимыми волокнами; растительные жиры от 0,28% до 0,42% масс./масс.; растительные фенолы от 0,08% до 0,16% масс./масс.; растительные терпены от 0,52% до 0,78% масс./масс.; растительные сахара от 1,62% до 2,70% масс./масс.; вода от 6,2% до 9,3%; неорганические соединения растительного происхождения от 3,6% до 5,7%
10 масс./масс.; азотистые вещества растительного происхождения от 1,84% до 2,76% масс./масс.

2. Смесь по п. 1, где указанные пищевые волокна составляют от 59,7 до 80,8% масс./масс. растительных волокон, при этом от 3,2 до 45% масс./масс. указанной
15 смеси представлено растворимыми волокнами и от 26,5 до 35,8% масс./масс. указанной смеси представлено нерастворимыми волокнами, или где указанные пищевые волокна составляют от 63% до 77% масс./масс. растительных волокон, при этом от 35% до 43% масс./масс. указанной смеси представлено растворимыми волокнами и от 28 до 34% масс./масс. указанной смеси представлено
20 нерастворимыми волокнами.

3. Смесь по любому из пп. 1 или 2, где по меньшей мере 30% указанных пищевых нерастворимых волокон представляет собой α -целлюлозу и по меньшей мере 15% указанных пищевых нерастворимых волокон представляет собой
25 лигнин, или где по меньшей мере 35% указанных пищевых нерастворимых волокон представляет собой α -целлюлозу и по меньшей мере 17% указанных пищевых нерастворимых волокон представляет собой лигнин, или где по меньшей мере 40% указанных пищевых нерастворимых волокон представляет собой α -целлюлозу и по меньшей мере 18% указанных пищевых нерастворимых волокон представляет
30 собой лигнин.

4. Смесь по любому из пп. 1-3, где указанные пищевые волокна представляют собой по меньшей мере два из: пищевые волокна конопли, хлопка, бамбука, конжака, глюкоманнана, овса, спельты, риса, кукурузы, пшеницы, ячменя, баобаба,
35 моркови, опунции, дайкона, альбедо цитрусовых, стевии, липы, льна, алтеи, мальвы, акации, ксантановой камеди, лиственницы, циамопсиса тетрагонолоба,

стеркулии, цератонии, топинамбура, гороха, сои, подорожника, одуванчика, цикория, амаранта, агавы, каркаде, алоэ вера и присутствуют в указанной смеси в виде муки, порошков и/или водных или водно-спиртовых экстрактов.

5 5. Смесь по п. 4, где указанные пищевые волокна включают волокна глюкоманнана, овса, опунции, стевии, инулина и аравийской камеди.

6. Композиция, содержащая смесь по любому из пп. 1-5 и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый или пригодный для пищевых продуктов
10 эксципиент, и/или носитель, и/или натуральный ароматизатор, где указанная смесь представляет собой активное начало указанной композиции.

7. Смесь по любому из пп. 1-5 в виде гранулята или таблетки или композиция по п. 6 в виде гранулята, таблетки, капсулы.

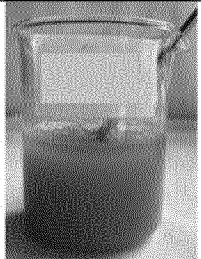
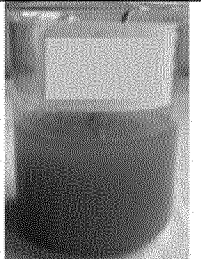
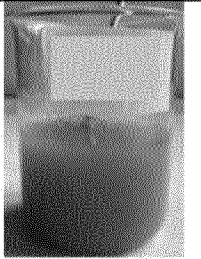
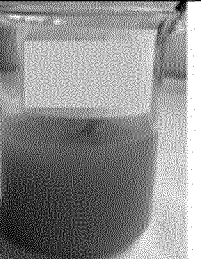
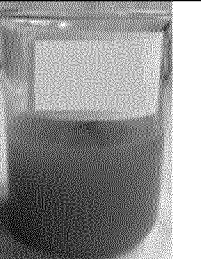
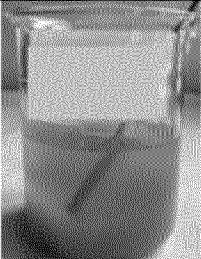
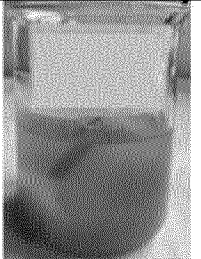
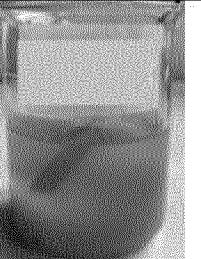
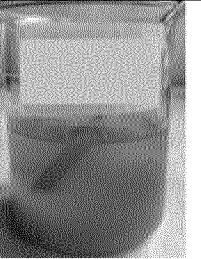
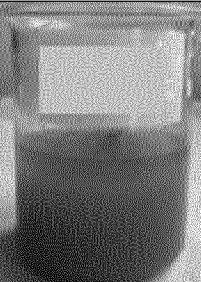
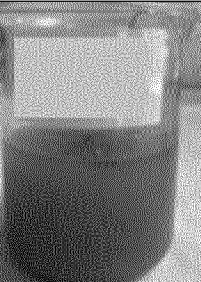
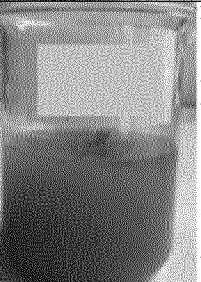
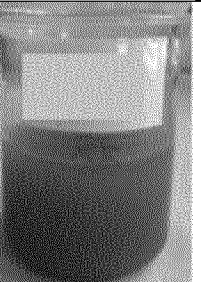
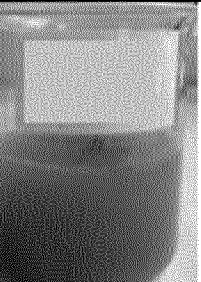
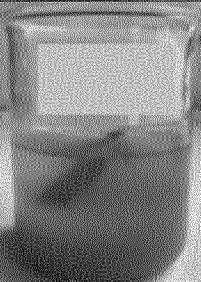
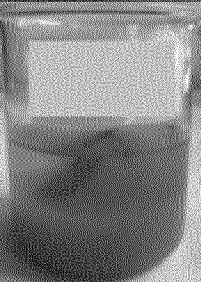
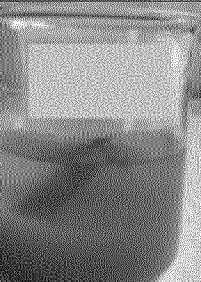
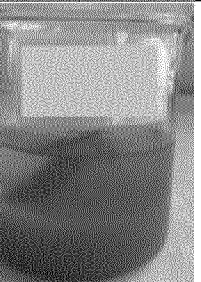
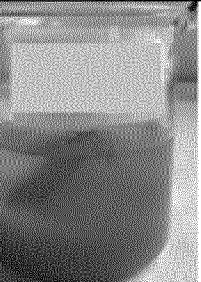
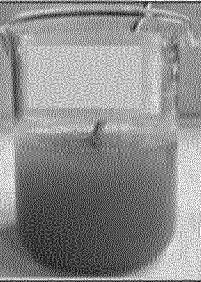
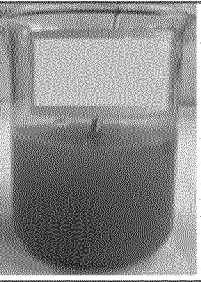
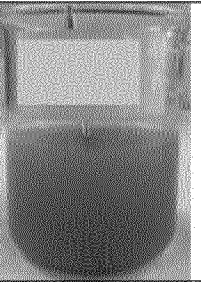
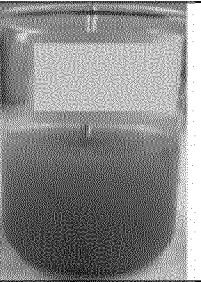
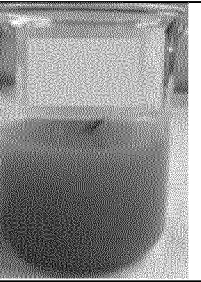
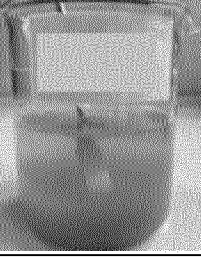
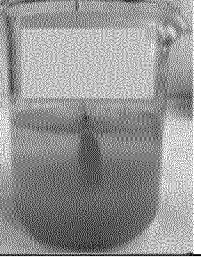
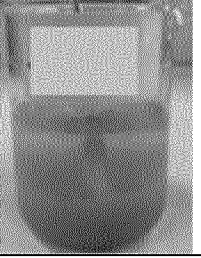
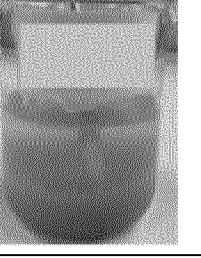
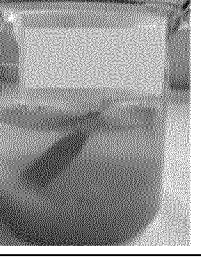
15

8. Смесь, как определено в любом из пп. 1-5, или композиция, как определено в любом из пп. 6 или 7, для применения в лечении или в качестве вспомогательного средства в лечении метаболического синдрома.

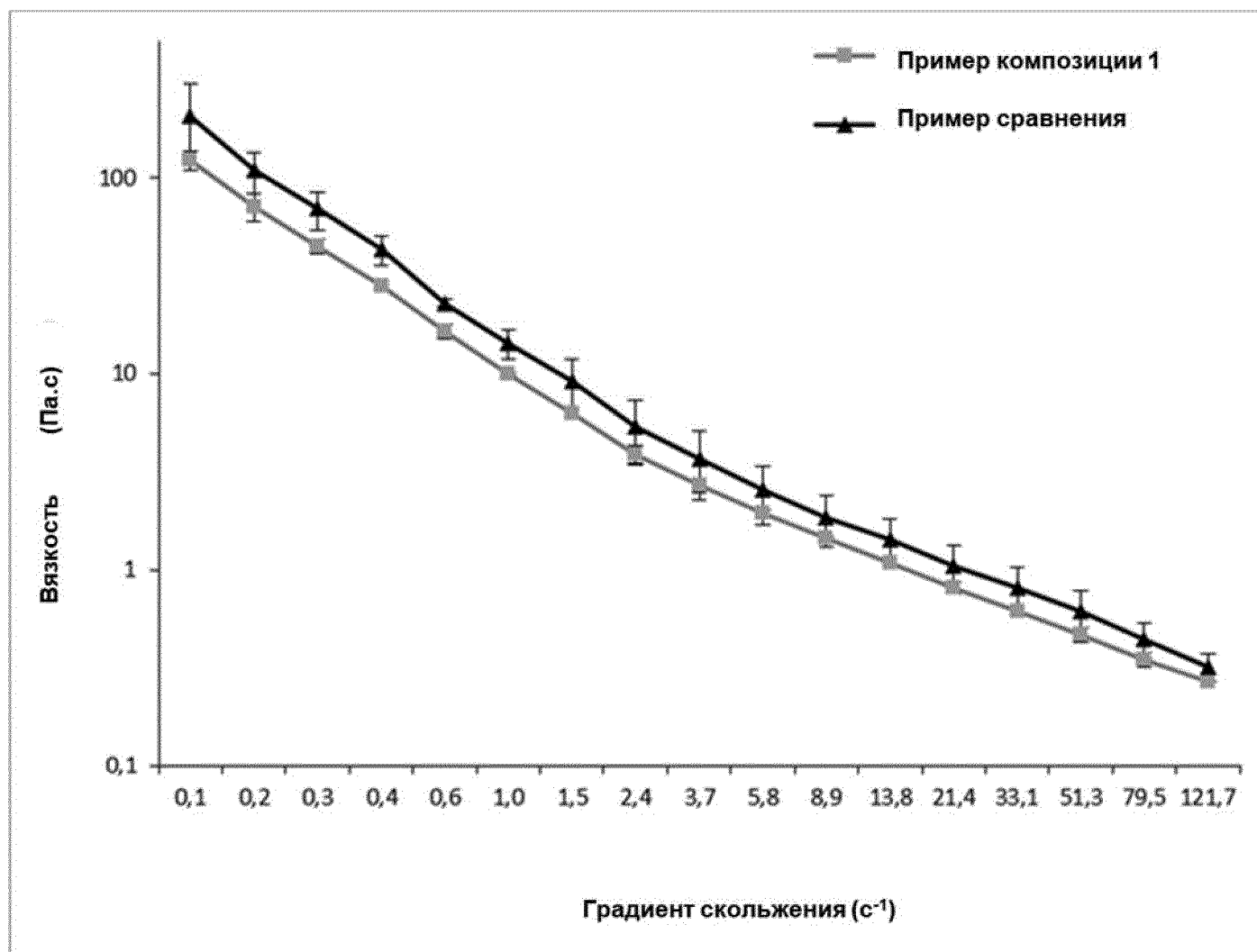
20 9. Смесь или композиция для применения по п. 8, где указанная смесь или композиция вводится в соответствующей дозе перед основными приемами пищи.

10. Смесь или композиция для применения по п. 9, где указанная смесь или композиция вводится в дозе от 1,5 до 2,5 г перед каждым основным приемом пищи.

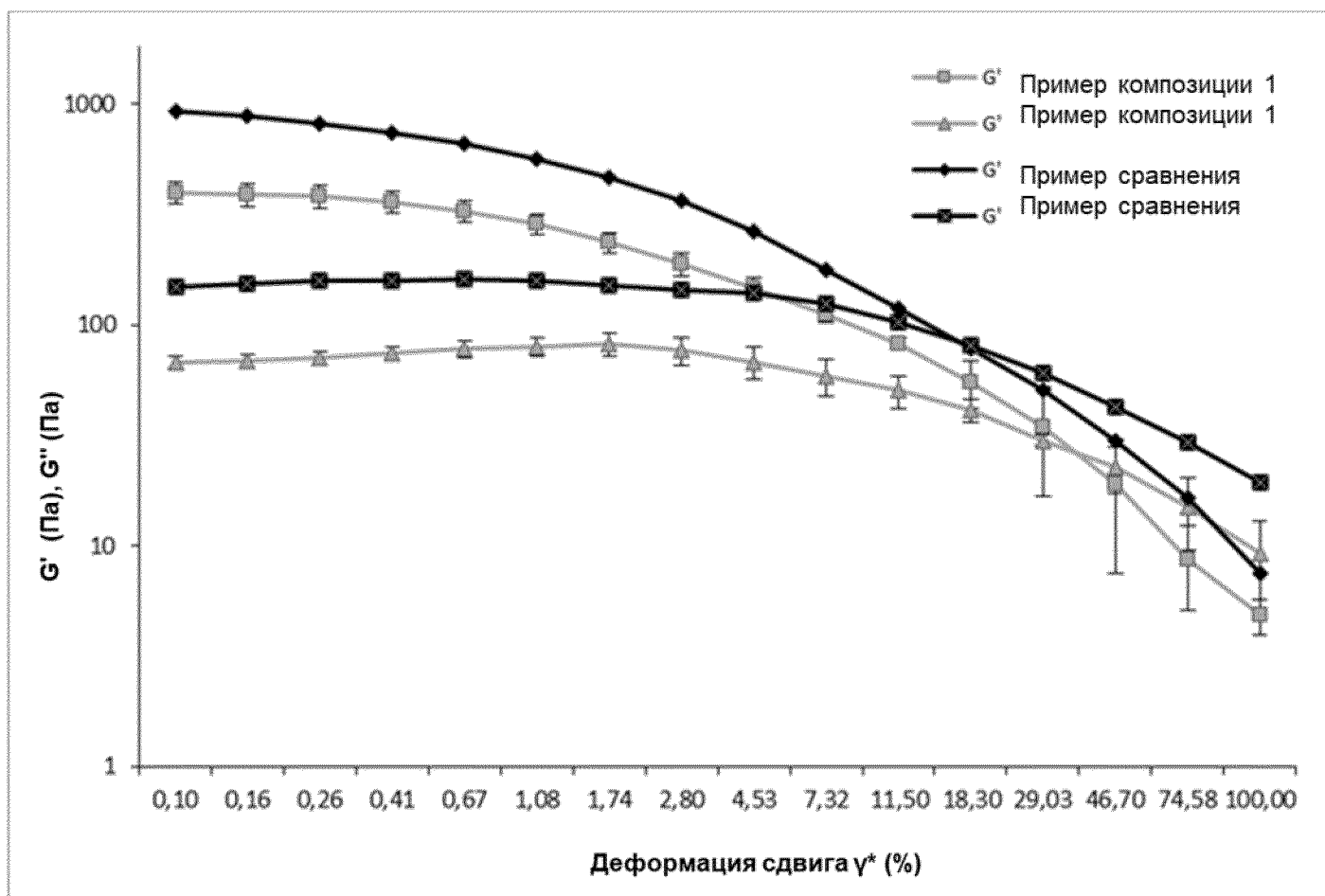
25

37°C	5 мин	10 мин	20 мин	30 мин	60 мин
Пример композиции 1 pH 6,4					
Пример сравнения pH 6,4					
Пример композиции 1 pH 8					
Пример сравнения pH 8					
Пример композиции 1 pH 1,5					
Пример сравнения pH 1,5					

Фиг.1



Фигура 2



Фигура 3