



УКРАЇНА

(19) **UA**

(11) **115121**

(13) **C2**

(51) МПК

A61K 9/107 (2006.01)
A61K 31/355 (2006.01)
C07C 403/24 (2006.01)
C07K 5/027 (2006.01)
C07D 311/36 (2006.01)
A61P 31/04 (2006.01)
A61P 25/28 (2006.01)
A61P 31/10 (2006.01)
A61P 31/12 (2006.01)
A61P 19/02 (2006.01)
A61P 19/04 (2006.01)
A61P 9/10 (2006.01)
A61P 9/12 (2006.01)
A61P 3/10 (2006.01)
A61P 3/06 (2006.01)
A61P 27/12 (2006.01)

МІНІСТЕРСТВО
ЕКОНОМІЧНОГО
РОЗВИТКУ І ТОРГІВЛІ
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(21) Номер заявки:	а 2013 10442	(72) Винахідник(и):	Петяєв Іван (GB)
(22) Дата подання заявки:	25.01.2012	(73) Власник(и):	Ай Пі САЙЕНС ЛІМІТЕД, 2nd Floor, The Platinum Building, St John's Innovation Park, Cowley Road, Cambridge CB4 0DS United Kingdom (GB)
(24) Дата, з якої є чинними права на винахід:	25.09.2017	(74) Представник:	Олішевич Людмила Анатоліївна, реєстр. №194
(31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції:	1101669.8	(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою:	US 2003/232095 A1, 18.12.2003 US 2005/106219 A1, 19.05.2005 EP 1839498 A1, 03.10.2007 FRESTEDT JOY L ET AL. A whey-protein supplement increases fat loss and spares lean muscle in obese subjects: a randomized human clinical study / NUTRITION & METABOLISM, BIOMED CENTRAL. LONDON, GB. - 27.03.2008. - vol. 5, № 1. - P. 1-7
(32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції:	31.01.2011		
(33) Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку:	GB		
(41) Публікація відомостей про заявку:	10.12.2013, Бюл.№ 23		
(46) Публікація відомостей про видачу патенту:	25.09.2017, Бюл.№ 18		
(86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ	PCT/GB2012/000075, 25.01.2012		

(54) СУКУПНІСТЬ ЧАСТИНОК, ЯКІ МІСТЯТЬ КАРОТИНОЇДНУ СПОЛУКУ І МОЛЕКУЛУ, ЩО ТРАНСПОРТУЄТЬСЯ, ТА ЇХ ЗАСТОСУВАННЯ

(57) Реферат:

UA 115121 C2

Винахід стосується сукупності частинок, кожна з яких містить одну або більше каротиноїдних сполук, які утворюють шар, що інкапсулює внутрішнє ядро, яке містить одну або більше число молекул, що транспортуються, причому частинки не містять білка молочної сироватки; фармацевтичної композиції для доставляння молекул, що транспортуються; харчової композиції для доставляння молекул, що транспортуються; способу виготовлення такої харчової композиції; способу поліпшення доставки молекул, що транспортуються, до тканини-мішені; способу лікування серцево-судинних захворювань, підвищених рівнів холестерину, що включає введення вказаної сукупності частинок; застосування вказаної сукупності частинок при виробництві медикаменту; харчового продукту, що містить вказану сукупність частинок.

Даний винахід відноситься до основ для доставки молекул у кровотік індивідуумів.

Речовини, які приймаються перорально, такі як фармацевтичні препарати й харчові добавки, часто модифікуються або ушкоджуються в шлунково-кишковому тракті, наприклад, у результаті ферментативного розкладання, окиснення або кислотності шлунка. Ці модифікації або ушкодження знижують абсорбцію й подальшу біодоступність речовини в кровотоці.

Суміш із носієм може побільшати кількість абсорбованого в немодифікованій або неущоженій формі нестабільної речовини, збільшуючи цим її біодоступність у кровотоці.

У якості носія для збільшення активності лікопіну раніше використовували сироватковий білок молока (Richelle et al J. Nutr. 132:404-408, 2002; PCT/EP01/06145). Є повідомлення про те, що лікопін, змішаний з носієм у вигляді сироваткового білка молока, інгібує атерогенні сироваткові абзими й придатний для лікування атеросклеротичних станів (WO2007/010216).

Даний винахід пов'язане з відкриттям того, що каротиноїди, такі як лікопін, можуть бути придатні для доставки молекул, що транспортуються, у кровотік. Впровадження молекули, що транспортується, у каротиноїдну частинку може привести до підвищення біологічної доступності зменшити необхідну для досягнення ефекту дозу або побільшати ефект від тієї ж самої дози. Каротиноїдні частинки можуть бути корисними в терапевтичних композиціях і композиціях харчових сполук для переорального введення в організм індивідуумів.

Один з аспектів винаходу передбачає сукупність частинок, у якій кожна із частинок містить каротиноїдну сполуку й одну або більше число молекул, що транспортуються.

Каротиноїди стійкі до ферментативного розкладання в шлунково-кишковому тракті. Впровадження молекул, що транспортуються, у каротиноїдні частинки, як це описане в даному документі, забезпечує захист від ушкодження й/або модифікації в шлунково-кишковому тракті.

У деяких варіантах здійснення, в одній або більшому числі каротиноїдних частинок сукупності, каротиноїдна сполука може утворювати шар, наприклад, зовнішній шар або проміжний шар, який інкапсулює внутрішнє ядро, що включає в себе одну або більше число молекул, що транспортуються, (тобто міцела або зворотна міцела). Наприклад, 1 % або більше, 10 % або більше, 20 % або більше, 30 % або більше або 40 % або більше частинок у сукупності може мати таку структуру міцели. Таку структуру міцели можуть мати до 100 %, до 95 %, до 90 %, до 80 %, до 70 % або до 60 % частинок сукупності. Каротиноїдні міцели можуть бути розчинними й можуть, наприклад, перебувати у водяному розчині.

У деяких варіантах здійснення, в одній або більшому числі частинок у сукупності, каротиноїдна сполука може утворювати матрицю, у якій закріплені або в яку занурені молекули, що транспортуються, або їх гідрофобні частини (тобто неміцела або композитна частинка). Наприклад, 1 % або більше, 10 % або більше, 20 % або більше, 30 % або більше або 40 % або більше частинок у сукупності можуть мати цю композитну структуру. До 100 %, до 95 %, до 90 %, до 80 %, до 70 % або до 60 % частинок у сукупності можуть мати цю композитну структуру. Неміцелярні частинки можуть бути у висушеній формі або у вигляді суспензій або колоїдів.

Частинка частинок у сукупності з міцелярної або не міцелярної структурою в сукупності може бути визначена з використанням стандартних методів.

Каротиноїдні частинки в сукупності можуть мати однакові або по суті однакові структури (тобто гомогенна сукупність) або неоднакові або по суті неоднакові структури (тобто гетерогенна сукупність).

Каротиноїдні частинки в сукупності можуть бути в агрегатах або кластерах.

Структури, прийняті каротиноїдними частинками в сукупності, залежать від ряду факторів, у тому числі способу одержання, розміру, форми й гідрофобності молекули, (молекул), що транспортується, відносини каротиноїдів до молекул, що транспортуються, присутності поверхнево-активних речовин, співвідношення між гідрофобними й гідрофільними частинами молекули, що транспортується (молекул), а також гомогенності й чистоти молекули, що транспортується, (молекул), особливо якщо частинки містять більше одного типу молекули, що транспортується.

Каротиноїдні сполуки становлять клас тетратерпеноїдів, які містять довгі полієнові ланцюги. До каротиноїдів відносяться ксантофіли, такі як лютеїн і зеаксантин, і каротини, такі як бета-каротин, альфа-каротин, зето-каротин і лікопін і родинні молекули, включаючи 1-НО-3', 4'-дидигідролікопін; 3, 1'-(НО)2-гама-каротин; 1,1'-(НО)2-3, 4, 3', 4'-тетрадегідролікопін; 1, 1'-(НО)2-3, 4-дидегідролікопін.

Іншими придатними каротиноїдними сполуками, які можна використовувати, як описано в даному документі, є вуглеводні, такі як лікоперсен (7,8,11,12,15,7',8',11',12',15'-декагідро-γ,γ-каротин), фітофлуєн, гексагідролікопін (цис-7,8,11,12,7',8'-гексагідро-γ,γ-каротин), торулен (3',4'-

дидегідро-β,γ-каротин) і α-α-зеакаротин(7',8'-дигідро-ε,γ-каротин); спирти, такі як аллоксантин, цинтіаксантин, пектеносантин, криптомонаксантин, ((3г, 3'г)-7,8,7',8'-тетрадегідро-β,β-каротин-3,3'-діол), крустаксантин (β,γ-каротин-3,4,3',4'-тетрол), газаніаксантин ((3г)-5'-цис-β,γ-каротин-3-ол), ох-хлоробактен (1',2'-дигідро-f, γ-каротин-1'-ол, лороксантин (β,ε-каротин-3,19,3'-триол),

5 лікоксантин (γ,γ-каротин-16-ол), родопін (1,2-дигідро-γ,γ-каротин-1-ол), родопінол (також відомий як вармінгол; 13-цис-1,2-дигідро-γ,γ-каротин-1,20-діол), сапроксантин (3',4'-дидегідро-1',2'-дигідро-β,γ-каротин-3,1'-діол) і зеаксантин; глікозиди, такі як осциллаксантин (2,2'-біс(β-l-рамнопіраносилокси)-3,4,3',4'-тетрадегідро-1,2,1',2'-тетрагідро-γ,γ-каротин-1,1'-діол) и флєксантофіл (1'-(β-d-глюкопіраносилокси)-3',4'-дигідро-1',2'-дигідро-β,γ-каротин-2'-ол); прості

10 ефіри, такі як родовібрин (1'-метокси-3',4'-дидегідро-1,2,1',2'-тетрагідро-γ,γ-каротин-1-ол) и сфероїдени (1-метокси-3,4-дидегідро-1,2,7',8'-тетрагідро-γ,γ-каротин), епоксиди, такі як діадіноксантин (5,6-епокси-7',8'-дидегідро-5,6-дигідро-каротин-3,3'-діол), лютеоксантин (5,6:5',8'-діепокси-5,6,5',8'-тетрагідро-β,β-каротин-3,3'-діол), мутатоксантин, цитроксантин, зеаксантин (фіраноксид 5,8-епокси-5,8-дигідро-β,β-каротин-3,3'-діол), неохран (5',8'-епокси-6,7-дидегідро-5,6,5',8'-тетрагідро-β,β-каротин-3,5,3'-триол), фоліахром, тролліхром и ваучеріаксантин (5',6'-епокси-6,7-дидегідро-5,6,5',6'-тетрагідро-β,β-каротин-3,5,19,3'-тетрол); альдегіди, такі як родопінал, вамінгон (13-цис-1-гідрокси-1,2-дигідро-γ,γ-каротин-20-ал),

15 торуларходинальдегід (3',4'-дидегідро-β,γ-каротин-16'-ал); кислоти й кислі складні ефіри кислот, такі як торуларходин (3',4'-дидегідро-β,γ-каротин-16'-оїкова кислота) і торуларходин--метильовий складний ефір (метил 3',4'-дидегідро-β,γ-каротин-16'-оат); кетони, такі як астаксантин, кантаксантин (також відомий як афаницин), хлореллаксантин (β,β-каротин-4,4'-діон), капсантин ((3г, 3's, 5'г)-3,3'-дигідрокси-β,к-каротин-6'-он), капсорубін ((3s, 5г, 3's, 5'г)-3,3'-дигідрокси-к,к-каротин-6,6'-діон), криптокапсин ((3'г, 5'г)-3'-гідрокси-β,к-каротин-6'-он), 2,2'-

20 дикетоспириллоксантин (1,1'-диметокси-3,4,3',4'-тетрадегідро-1,2,1',2'-тетрагідро-γ,γ-каротин-2,2'-діон), флексиксантин (3,1'-дигідрокси-3',4'-дидегідро-1',2'-дигідро-β,γ-каротин-4-он), 3-ох-кантаксантин (також відомий як адонірубін; також відомий як фоєнікоксантин; 3-гідрокси-β,β-каротин-4,4'-діон), гідроксисферіоденон (1'-гідрокси-1-метокси-3,4-дидегідро-1,2,1',2',7',8'-гексагідро-γ,γ-каротин-2-он), окенон (1'-метокси-1',2'-дигідро-с, γ-каротин-4'-он), пектенолон (3,3'-дигідрокси-7',8'-дидегідро-β,β-каротин-4-он), фоєніконон (також ведомий як

25 дегідроадонірубін; 3-гідрокси-2,3-дидегідро-β,β-каротин-4,4'-діон), фоєнікоптерон (β,ε-каротин-4-он), рубіксантрон (3-гідрокси-β,γ-каротин-4'-он), сифонаксантин (3,19,3'-тригідрокси-7,8-дигідро-β,ε-каротин-8-он); складні ефіри спиртов, такі як астацеїн (3,3'-біспальмитоїлокси-2,3,2',3'-тетрадегідро-β,β-каротин-4,4'-діон або 3,3'-дигідрокси-2,3,2',3'-тетрадегідро-β,β-каротин-4,4'-діон дипальмитат), фукоксантин (3'-ацетокси-5,6-епокси-3,5'-дигідрокси-6',7'-дидегідро-5,6,7,8,5',6'-гексагідро-β,β-каротин-8-он), ізофукоксантин (3'-ацетокси-3,5,5'-тригідрокси-6',7'-дидегідро-5,8,5',6'-тетрагідро-β,β-каротин-8-он), фізальєн, зеаксантин дипальмитат ((3г, 3'г)-3,3'-біспальмитоїлокси-β,β-каротин або (3г, 3'г)-β,β-каротин-3,3'-діол дипальмитат) и сифонеїн (3,3'-дигідрокси-19-лауройлокси-7,8-дигідрокси-β,ε-каротин-8-он або 3,19,3'-тригідрокси-7,8-дигідро-β,ε-каротин-8-он 19-лаурат); апо-каротиноїди, такі як β-апо-2'-каротинал (3',4'-дидегідро-2'-апо-b-каротин-2'-ал), апо-2-лікопінал, апо-6'-лікопінал (6'-апо-γ-каротин-6'-ал), азафринальдегід (5,6-дигідрокси-5,6-дигідро-10'-апо-β-каротин-10'-ал), біксин (6'-метил-водень 9'-цис-6,6'-діапокаротин-6,6'-діоат), цитранаксантин (5',6'-дигідро-5'-апо-β-каротин-6'-он або 5',6'-дигідро-5'-апо-18'-нор-β-каротин-6'-он або 6'-метил-6'-апо-β-каротин-6'-он), кроцетин (8,8'-діапо-8,8'-каротинодіоїкова кислота), кроцетинсеміальдегід (8'-оксо-8,8'-діапо-8-каротиноїкова кислота),

30 кроцин (дигентіобіосил 8,8'-діапо-8,8'-каротиндіоат), хопкінсіаксантин (3-гідрокси-7,8-дидегідро-7',8'-дигідро-7'-апо-b-каротин-4,8'-діон або 3-гідрокси-8'-метил-7,8-дидегідро-8'-апо-b-каротин-4,8'-діон), метил-апо-6'-лікопіноат (метил 6'-апо-γ-каротин-6'-оат), парасантрон (3,5-дидигідрокси-6,7-дидегідро-5,6,7',8'-тетрагідро-7'-апо-b-каротин-8'-он або 3,5-дигідрокси-8'-метил-6,7-дидегідро-5,6-дигідро-8'-апо-b-каротин-8'-он) і синтаксантин (7',8'-дигідро-7'-апо-b-каротин-8'-он або 8'-метил-8'-апо-b-каротин-8'-он); нор- і секо-каротиноїди, такі як

35 актиніоєритрин (3,3'-бісацилокси-2,2'-динор-b, b-каротин-4,4'-діон), β-каротинон (5,6:5',6'-дисеко-b, b-каротин-5,6,5',6'-тетрон), перидинін (3'-ацетокси-5,6-епокси-3,5'-дигідрокси-6',7'-дидегідро-5,6,5',6'-тетрагідро-12',13',20'-тринор-b, b-каротин-19,11-олід), піррхоксантіїнінол (5,6-епокси-3,3'-дигідрокси-7',8'-дидегідро-5,6-дигідро-12',13',20'-тринор-b, b-каротин-19,11-олід), семи-α-каротинон (5,6-секо-b, е-каротин-5,6-діон), семи-β-каротинон (5,6-секо-b, b-каротин-5,6-діон або 5',6'-секо-b, b-каротин-5',6'-діон) і трифазіаксантин (3-гідроксисеми-b-каротинон 3'-гідрокси-5,6-ско-b, b-каротин-5,6-діон або 3-гідрокси-5',6'-секо-b, b-каротин-5',6'-діон); ретро-каротиноїди і ретро-апо-каротиноїди, такі як ешшольцксантин (4',5'-дидегідро-4,5'-ретро-b, b-каротин-3,3'-діол), ешшольцксантон (3'-гідрокси-4',5'-дидегідро-4,5'-ретро-b, b-каротин-3-он), родоксантин (4',5'-дидегідро-4,5'-ретро-b, b-каротин-3,3'-діон) і тангераксантин (3-гідрокси-5'-метил-4,5'-

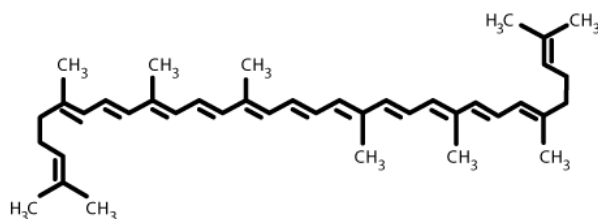
40 45 50 55 60

ретро-5'-апо-*b*-каротин-5'-он або 3-гідрокси-4,5'-ретро-5'-апо-*b*-каротин-5'-он); і висщі каротиноїди, такі як нонапреноксантин (2-(4-гідрокси-3-метил-2-бутеніл)-7',8',11',12'-тетрагідро-*e*, у-каротин), декапреноксантин (2,2'-біс (4-гідрокси-3-метил-2-бутеніл)-*e*, *e*-каротин), с.р. 450 (2-[4-гідрокси-3-(гідроксиметил)-2-бутеніл]-2'-(3-метил-2-бутеніл)-*b*, *b*-каротин), с.р. 473 (2'-(4-гідрокси-3-метил-2-бутеніл)-2-(3-метил-2-бутеніл)-3',4'-дидегідро-*l*,2'-дигідро-*b*, у-каротин-1'-ол) и бактериоруберин (2,2'-біс(3-гідрокси-3-метилбутил)-3,4,3',4'-тетрагідро-1,2,1',2'-тетрагідро-у, у-каротин-1,1'-діо).

Каротиноїдна частинка, як вона описана в даному документі, може містити одну каротиноїдну сполуку (наприклад, лікопін) або більше одної каротиноїдної сполуки (наприклад, лікопін і бета-каротин). Як правило, кожна каротиноїдна сполука буде презентовано поруч різних ізомерних форм.

У деяких кращих варіантах здійснення каротиноїдною сполукою є лікопін. Лікопін є ненасиченим C₄₀ каротиноїдом з відкритим ланцюгом структури I (Chemical Abstracts Service Registry Number 502-65-8).

Структура I



Лікопін у природних умовах утримується в рослинах, таких як томати, гуаява, шипшина, кавун, рожевий грейпфрут.

Лікопін, застосовуваний як описано в даному документі, може бути представлено одним або більшим числом різних ізомерів. Наприклад, лікопін може бути представлений, щонайменше, на 10 %, щонайменше, на 20 %, щонайменше, на 30 %, щонайменше, на 40 %, щонайменше, на 50 %, щонайменше, на 60 %, щонайменше, на 70 %, щонайменше, на 80 %, щонайменше, на 90 % або, щонайменше, на 95 % (*Z*)-ізомерами, (*all-e*)-ізомерами або *цис*-ізомерами, такими як 5-*цис*- або 9-*цис*- або *цис*-ізомерами, що характеризуються поліпшеною біодоступністю в порівнянні із *транс*-ізомерами. *Транс*-ізомери можуть ізомеризуватися в *цис*-форми *in vivo* або під час зберігання або обробки. Каротиноїдні частинки, що містять лікопін, можуть розглядатися стосовно до даного документа як *lysosomes*TM (лікосоми).

Каротиноїдні сполуки для застосування як описано в даному документі можуть бути природними, тобто отриманими із природного джерела, наприклад, екстрагованими з рослини, такої як томат або кавун. У розглянутій галузі техніки відомий ряд методів екстракції, концентрування й/або очищення каротиноїдів з рослин. Наприклад, може бути застосована екстракція розчинником з використанням етанолу, DMSO, етилацетату, гексану, ацетону, соєвої або інших рослинних олій або не рослинних олій. Каротиноїдна сполука може бути ізольованим, тобто вільним або по суті вільним від інших молекул, виявлених у його природному джерелі або природньому оточенні.

Каротиноїдні сполуки для застосування як описано в даному документі можуть бути синтетичними, тобто зробленими штучними шляхами, наприклад, хімічним синтезом або ферментацією. У розглянутій галузі техніки відомий ряд методів хімічного синтезу лікопіну й інших каротиноїдів. Наприклад, може бути застосований трьохетапний хімічний синтез, заснований на стандартній реакційній схемі олефінізації Виттига для синтезу каротиноїдів, у якому готують органічний розчин 3 фосфоній-метансульфонату в дихлорметане (DCM) і органічний розчин 3 10-діальдегіду в толуолі, і два органічні розчини поступово змішують із розчином метоксиду натрію для протікання реакції конденсації, щоб одержати неочищений лікопін. Неочищений лікопін може потім бути очищений з використанням звичайних методів, наприклад, шляхом додавання до суміші крижаної оцтової кислоти й дейонізованої води, інтенсивного перемішування, створення можливості для поділу водної й органічної фаз і екстрагування водою органічної фази, що містить DCM і неочищений лікопін. До органічної фази додають метанол і видаляють DCM за допомогою дистиляції при зменшеному тиску. Розчин неочищеного метанольного лікопіну потім нагрівають і охолоджують до утвору суспензії кристалів, яку фільтрують і промивають метанолом. Кристали лікопіну можуть потім бути перекристалізовані й висушені нагрітим азотом. Синтетичні каротиноїди, такі як лікопін, можна також придбати в комерційних постачальників (наприклад, BASF Corp, NJ USA, DSM Nutritional Products, Basel, CH).

Синтетичні каротиноїди можуть відрізнятися від природних каротиноїдів більшою часткою цис-ізомерів. Наприклад, синтетичні форми каротиноїдів, такі як лікопін, бути представлені до 25 % 5-цис-, 1 % 9-цис-, 1 % 13-цис- і 3 % іншими цис-ізомерами, у той час як природні форми каротиноїдів, наприклад вироблений томатами лікопін, можуть містити в собі 3 – 5 % 5-цис-, 0 – 1 % 9-цис-, 1 % 13 –цис- і <1 % інших цис-ізомерів. Оскільки цис-каротиноїди, такі як цис-лікопін, мають підвищену біодоступність у порівнянні із транс-каротиноїдами, такими як транс-лікопін, синтетичні каротиноїди в деяких варіантах здійснення можуть бути кращими.

Похідні каротиноїдів, таких, як описані вище, можуть бути отримані хімічним синтезом аналогічно описаному вище синтезу; хімічною модифікацією природних каротиноїдів, екстрагованих з рослинного матеріалу або мікробною, дріжджовою, водоростевою або грибною ферментацією. Наприклад, лікопін може бути отриманий ферментацією гриба *Blakeslea trispora* (наприклад, Lycosattm Vitatene SA).

Сукупність каротиноїдних частинок може складатися на 0,05 – 90 % по масі з каротиноїдної сполуки, переважно 0,1 – 10 % по масі. Наприклад, сукупність може на 0,01 % або більше, 0,05 % або більше, 0,1 % або більше, 0,2 % або більше, 0,5 % або більше, 1 % або більше, 10 % або більше, 20 % або більше по масі складатися з каротиноїдної сполуки. У сукупності до 90 %, до 80 %, до 70 %, до 60 %, до 50 %, до 40 %, до 30 %, до 20 % або до 10 % по масі може припадати на каротиноїдну сполуку.

Каротиноїдні частинки сукупності можуть містити однакову або близьку кількість каротиноїдної сполуки або кількість каротиноїдної сполуки між частинками сукупності може варіювати. Кожна каротиноїдна частинка в сукупності може на 0,05 – 90 % по масі складатися з каротиноїдної сполуки. Наприклад, кожна каротиноїдна частинка сукупності може містити молекул каротиноїду 0,05 % або більше, 0,1 % або більше, 1 % або більше, 10 % або більше або 20 % по масі або більше. У кожній каротиноїдній частинці на каротиноїдну сполуку по масі може доводитися до 90 %, до 80 %, до 70 %, до 60 %, до 50 %, до 40 % або до 30 %, до 90 % або більше.

Ступінь варіабельності частинок у сукупності може змінюватися залежно від способу їх одержання. Переважно, щонайменше 80 %, щонайменше 90 %, щонайменше 95 %, щонайменше 98 % або щонайменше 99 %, наприклад від 85 % до 95 % каротиноїдних частинок у сукупності містять однакові або близькі кількості каротиноїдної сполуки.

Як правило, сукупність каротиноїдних частинок може бути включена до складу дозованої лікарської форми, яка містить 1 – 10 мг каротиноїдної сполуки, такого як лікопін, наприклад, близько 3,5 мг лікопін.

Молекула, що транспортується, яка включена в каротиноїдну частинку, може бути будь-якою сполукою, агентом, ліками або іншим продуктом або їх комбінацією, що вимагають доставки в кровотік. Як правило молекула, що транспортується, буде терапевтичною або харчовою сполукою, таким як фармацевтична, нутрицевтична або дієтична або харчова добавка.

Молекули, що транспортуються, які нестійкі в шлунково-кишковому тракті або погано абсорбуються шлунково-кишковим трактом, особливо придатні для включення в каротиноїдні частинки.

До придатних молекул, що транспортуються, відносяться продукти ферментації, окиснення, обробки або розщеплення харчових продуктів, таких як м'ясо, риба, молочна продукція, зерно, боби, мед, чай або інші продукти харчування або напої. До продуктів можуть відноситися білки або пептиди молочної сироватки, вуглеводи, такі як полі- або олігосахариди, ліпіди, флавіони й інші отримані із продовольства біоактивні молекули. Біоактивними молекулами, наприклад, можуть бути антимікробні пептиди, дефензини, кателидини, кислі білки молочної сироватки, біоактивні фрагменти харчових білків; і пептиди, які проявляють одне або більше із числа інгібуючих протеази, бактерицидних, метаболічних, протизапальних, імуностимулювальних, що регулюють коагуляцію, розвиток кровоносних судин і проліферацію дій або позитивно впливають на нейротрансмітери, ангіотензин, гормони й/або інші сигнальні шляхи.

До придатних молекул, що транспортуються, відносяться також продукти метаболізму пробіотичних бактерій, дріжджів і інших мікроорганізмів або метаболізму грибів або цвілі, зокрема, організмів, які використовуються при виробництві продуктів харчування або напоїв або пов'язані з ним. Прикладами є бактерії, такі як види *Lactobacilli* spp, наприклад, *L. acidophilus*, *L. casei*, *L. lactis*, *L. plantarum*, *L. reuteri*, *L. rhamnosus*, *L. actococcus*, *L. garvieae* и *L. bulgaricus*; *Lactococci*, , такі як *L. raffinolactis*; *Bifidobacteria*, такі як *B. animalis*, *B. breve* і *B. longu*; *E. Coli*, такі як *E. coli* M-17, *E. coli* Nissle 1917; *Enterococci*, такі як *Enterococcus faecium* MG004 і *Streptococci*, такі як *Streptococcus thermophilus*; дріжджі, такі як *Dekkera intermedia*, *Candida*, такіе как *C. blankii* і *C. stellatam*; *Saccharomyces*, такіе как *S. cerevisiae*, *S. pastorianus*, *S. exiguus*, *S. boulardii* і *S. varum*; *Brettanomyces*, такіе как *B. bruxellensis* і *B. lambicus*; *Schizosaccharomyces*

pombe, *Torulaspora delbrueckii* i *Zygosaccharomyces bailii*; цвілі, наприклад *Aspergillus* spp, такі як *A. oryzae*, *A. soyaе*, *A. sojae*, *A. niger*, *A. terreus*, *A. tamari* i *A. flavus*; *Monascus* spp, такі як *M. purpureus*, *M. Ruber* i *M. pilosus*; *Penicillium* spp, такі як *P. chrysogenum*, *P. roqueforti*, *P. glaucum*, *P. candidum*, *P. camemberti*, *P. paneum*, *P. geotrichum*, *P. solitum*, *P. nalgiovense*, *P. commune*, *P. olsonii*, *P. verrucosum*, *P. oxalicum* i *P. viridicatum*; *Tolypocladium inflatum*; *Rhizopus* spp, такі як *R. artocarp*, *R. nigricans*, *R. oligosporus*, *R. oryzae* i *R. stolonifer*; *Neurospora* spp, такі як *N. Sitophilia* i *N. intermedia*; i *Fusarium venenatum*.

Іншими придатними молекулами, що транспортуються, є лецитин, вуглеводи; амінокислоти; флавоноли, такі як лютеолін, апігенін і тангеритин; флавоноли, такі як кверцетин, рутин, кемпферол, мірицетин, фізетин, ізохамнетин, пахіподол і рамнацин; флаванони, такі як гесперетин, нарингенін, еріодиктіол і гомоеріодиктіол; флавоноли, такі як таксифолін (або дигідрокверцетин) і дигідрокемпферол; ізофлавоноли, такі як генистеїн, даїдцеїн і гліцитеїн; катехіни, галокатехін, катехін-3-галат, галокатехін-3-галат, епікатехіни, епігаллокатехін, епікатехін-3-галат, флавонол-3-оли, такі як епігаллокатехін-3-галат, наприклад, такі як димери, тримери, олігомери або полімери із флаванололами; антроціанідини, такі як ціанідин, дельфінідин, мальвідин, пеларгонідин, пеонідин і петунідин, аглікони антоціанінів, такі як беталаїн, амарантин і ізоамарантин; силібінін або силімарин, куркумін, гінгерол, церамід; ізопрен, пренол, ізовалеріанова кислота, гераніл-пірофосфат, еукаліптол, лимонін, пінін, фарнесил-пірофосфатмін, бізабол, геранілгераніл-пірофосфат, ретинол, ретинал, фітол, таксол, форсколін, афідоколін, сквален, ланостерол і інші терпени й терпеноїди; стероли й складні ефіри стеролів, такі як складний ефір станолу; фітостероли; альфа-, бета-, гама- і дельта-токотриєноли; жири акули або інших хрящових риб, рослинні олії, або масла з насіння амаранту, рису, проростків пшениці або олив; сквалени; ретиноїди; часникова кислота або саліцилова кислота або інші гідролізуємі; корична кислота; лігніни; поліфеноли, такі як катехол, гідроквінон, 2,6-диметоксибензоквінон, 6-метоксибензальдегід, тирозол, п-гідроксифенілоцтова кислота, кофеенова, ферулова кислоти, міристицин, еugenol, умбеліферон, ескулетин, бергенон, еugenin, джуглон, плюмбагин, мангіферин, ресвератрол(3,5,4'- тригідрокси-транс-стильбен), емодин, ціанідин, пінорезінол, евзидерин, аментофлавонол, елагова кислота, теафлавін, теарубігін, катехол-меланіни, конденсовані таніни, флоротаніни й інші поліфеноли; вітаміни, такі як, ніацин (вітамін В3), фолієва кислота (вітамін В9), аскорбінова кислота (вітамін С), рибофлавін (вітамін В2), тіамін (вітамін В1), кальциферол (вітамін D), кобаламіни (вітамін 12), філохінон (вітамін К1), пантотенова кислота (вітамін В5), біотин (вітамін В7) і піридоксин (вітамін В6), мінеральні речовини, такі як кальцій, селен, хром, магній, залізо, цинк, мідь і інші іони металів; пеніциліни, цефалоспорины, кардапенени, сульфонаміди, хінолони, оксазодинони, макроліди й інші антибіотики, протівірусні, протигрибкові й протипаразитні ліки, зокрема, ліки для печінки й інших органів, у яких є рецептори каротиноїдів, такі як печінка, надниркова залоза, лімфоцити, лімфатичні вузли, тканини простати і яєчко; і статини, такі як аторвастатин, церивастатин, флувастатин, ловастатин, мевастатин, пітвастатин, правастатин, розувастатин і симвастатин, або окремо або в комплексах або в комбінаціях.

Частинка може містити лише один тип молекули, що транспортується, або більше одного типів молекули, що транспортується, наприклад, два, три, чотири або більше різних типів молекули, що транспортується.

Каротиноїдна частинка може на 0,05 – 90 % по масі складатися з молекул, що транспортуються. Наприклад, каротиноїдна частинка може на 0,1 % або більше, 1 % або більше, 10 % або більше або 20 % по масі або більше складатися з молекул, що транспортуються. У каротиноїдній частинці на частинку молекул, що транспортуються, по масі може доводитися до 90 %, до 80 %, до 70 %, до 60 %, до 50 %, до 40 % або до 30 %, до 90 % чи більше.

Відношення каротиноїдної сполуки до молекули, що транспортується, у каротиноїдній частинці по масі може бути 0,001 або більше, 0,01 або більше, 0,1 або більше, 0,2 або більше або 0,5 або більше. Відношення каротиноїдної сполуки до молекули, що транспортується, у каротиноїдній частинці по масі може бути до 1000, до 100, до 10, до 5 або до 2.

У деяких варіантах здійснення, каротиноїдна частинка може містити в собі лікопін і ресвератрол у відношенні (мас/мас) від 0,02 до 0,2, переважно від 0,06 до 0,08. Наприклад, сукупність каротиноїдних частинок у форматі стандартної дози може містити 2 – 5 мг, наприклад, 3,5 мг лікопіну й 20 – 50 мг, наприклад 35 мг, білка молочної сироватки.

В інших варіантах здійснення, каротиноїдна частинка може містити в собі лікопін і ресвератрол у відношенні (мас/мас) від 0,02 до 0,2, переважно від 0,06 до 0,08. Наприклад, сукупність каротиноїдних частинок у форматі стандартної дози може містити 2 – 5 мг, наприклад 3,5 мг, лікопіну й 30 – 70 мг, наприклад 50 мг, ресвератролу.

В інших варіантах здійснення, каротиноїдна частинка може містити лікопін і статин, такий як симвастатин, у відношенні (мас/мас) від 0,1 до 0,5, переважно від 0,3 до 0,4, наприклад 0,35. Наприклад, сукупність каротиноїдних частинок у форматі стандартної дози може містити 2 – 10 мг, наприклад 7 мг, лікопину й 20 мг статину.

Біодоступність молекули, що транспортується, у кровообігу після орального приймання каротиноїдних частинок, що включають у себе молекулу, що транспортується, може бути збільшена в порівнянні з біодоступністю після орального приймання молекули, що транспортується, як такий.

Збільшена біодоступність може дозволити зменшити дозу молекули, що транспортується, якщо вона включена в каротиноїдні частинки як описано в даному документі, у порівнянні із прийманням без частинок, забезпечуючи в той же час таку ж ефективність. Це може бути корисно для ослаблення побічних ефектів, пов'язаних з молекулою, що транспортується. Наприклад, доза молекули, що транспортується, включеної в каротиноїдну частинку, може становити 1 % або менше, 5 % або менше, 10 % або менше, 20 % або менше, 30 % або менше, 40 % або менше або 50 % або менше дози молекули, що транспортується, самої по собі, для досягнення тієї ж самої ефективності.

Біодоступність молекули, що транспортується, може бути збільшена у два й більш раз, три або більш раз або чотири або більш раз за рахунок включення в каротиноїдні частинки як описано в даному документі. Наприклад, наведені в даному документі дані показують, що біодоступність ресвератролу збільшувалася в чотири рази при включенні його в каротиноїдну частинку. У деяких варіантах здійснення молекула, що транспортується, може не проявляти біодоступності або по суті не проявляти біодоступності, якщо вона прийнята без включення в каротиноїдну частинку. Наприклад, білок молочної сироватки не виявляв або по суті не виявляв біологічної активності, якщо був прийнятий переорально без включення в каротиноїдну частинку.

При тієї ж самій дозі ефективність молекули, що транспортується, може бути збільшена, якщо вона включена в каротиноїдні частинки відповідно до опису в даному документі в порівнянні з її ефективністю без такого включення. Наприклад, ефективність молекули, що транспортується, включеної в каротиноїдну частинку, може бути збільшена в 2 або більш раз, 3 або більш раз, 5 або більш раз, 10 або більш раз або 100 або більш раз у порівнянні з ефективністю тієї ж дози молекули, що транспортується, самої по собі.

Каротиноїдні частинки як вони описані в даному документі можуть бути корисні для адресної доставки молекул, що транспортуються, у тканині, у яких є рецептори каротиноїдів.

Спосіб поліпшення доставки молекул, що транспортуються, до тканин-мішеням, які мають рецептори каротиноїдів, може містити в собі:

включення молекул, що транспортуються, у каротиноїдну частинку як описано в даному документі й

уведення каротиноїдної частинки в організм індивідуума.

До тканин, які мають рецептори каротиноїдів, відносяться гепатоцити, печінка, надниркова залоза, лімфоцити, лімфатичні вузли, тканини простати і яєчко. У деяких кращих варіантах здійснення, тканиною-мішенню, яка має рецептори каротиноїдів, є печінка.

До придатних молекул, що транспортуються, можуть ставитися сполуки, які переважно направляються в тканини, що мають рецептори каротиноїдів, такі як печінка.

До підходящих для доставки в печінку молекул, що транспортуються, відносяться проліки, які активуються в печінці, наприклад, під дією ферментів печінки. До проліків, які активуються ферментами печінки, відносяться активуємий альдегід оксидазою проліки, такі як 5-етиналіл-2(1H)-піримидинон, 5-йодо-2-піримидинон-2'-деоксирибоза (IPdR) і 5-фтор-2-піримидинон (5-FP); що активуються цитохром Р 450-редуктазою, такі як менадіон, мітоміцин С, тирапазамін і EO9 (3-гідроксиметил-5-азиридиніл-1-метил-2[1H-індол, 7-діон]проп-2-ен-1-ол); що активуються цитохром р450 проліки, такі як 4-іпомеанол, фторафур, дакарбацин, трофозамід, іфозамід, циклофосфамід і 1,4-біс-{{2-(диметиламіно-N-оксид)етил}аміно}-5,8-дигідроксіантрацен-9,10-діон (AQ4N); що активуються тими́дин-фосфорилазою проліки, такі як 5'-деокси-5-фторуридин і що активуються глутатіон-трансферазою проліки, такі як γ-глутаміл-α-аміно-β(2-етил-N, N,N',N'-тетракис(2-хлоретил)фосфоро-діамідат)сульфоніл-пропіоніл)-(R)-(-)-фенілгліцин (Тер286), S-CPHC-етилсульфоксид (S-(N-п-хлорфеніл-N-гідроксикарбомойл)етилсульфоксид) и цис-3-(9H-пурин-6-ілтіо)акрилова кислота (PTA).

Інші підходящі проліки є добре відомими в галузі техніки й до них відносяться лисдексамфетамін, кодеїн і трамадол.

Уведення каротиноїдних частинок, що включають у себе молекулу, що транспортується, може надалі збільшувати концентрацію молекули, що транспортується, у тканині-мішені в

порівнянні з концентрацією після введення такої ж дози, що транспортується, молекули самої по собі.

Уведення каротиноїдної частинки, що включає в себе молекулу, що транспортується, може надалі привести до зменшення концентрації молекули, що транспортується, що не є мішенню тканини щодо концентрації після введення такої ж дози молекули, що транспортується, самої по собі.

Способи, як вони описані в даному документі, звичайно корисні для збільшення доступності молекул, що транспортуються. Спосіб збільшення біодоступності молекули, що транспортується, може містити в собі:

включення молекули, що транспортується, у каротиноїдну частинку як описано в даному документі.

Після включення молекули, що транспортується, у каротиноїдні частинки й необов'язкового формування композиції, такий як фармацевтична композиція, харчова добавка або дієтична добавка до раціону, каротиноїдні частинки можуть бути введені в організм індивідуума.

У деяких варіантах здійснення молекулою, що транспортується, може бути білок молочної сироватки. Білок молочної сироватки, як показано в даному документі, проявляє протихламідійний й понижувальний рівень холестерину активність. Білок молочної сироватки є сукупністю глобулярних білків, які в природних умовах утримуються в молоці. Він виділений із сироватки, яка є побічним продуктом виробництва сиру. Він є сумішшю глобулінбета-лактоглобуліну (~65 %), альфа-лактальбуміну (~25 %) і сироваткового альбуміну (~8 %), які є розчинними у своїх природних формах, незалежно від pH. Білок молочної сироватки є комерційно доступним від ряду постачальників (наприклад, Euroserum, Франція).

У деяких варіантах здійснення молекула, що транспортується, не є білком молока, таким як казеїн, бета-лактоглобулін, альфа-лактоглобулін або сироватковий альбумін. У таких варіантах здійснення, описані тут каротиноїдні частинки можуть не містити білки молока.

У деяких варіантах здійснення молекулами, що транспортуються, не є білки молочної сироватки й/або пептиди молочної сироватки. У таких варіантах здійснення, каротиноїдні частинки як описані в даному документі можуть не містити білків молочної сироватки й/або пептидів молочної сироватки.

У деяких кращих варіантах здійснення каротиноїдна частинка може, крім того, містити в собі лецитин. Лецитин (E222) звичайно використовується в якості емульсифікатора в харчових продуктах і може бути виділений з жовтка яєць або тканин тварин, або сої або інших рослин. Лецитин складається з ряду жирних кислот, фосфоліпідів, тригліцеридів і гліколіпідів, а також гліцерину, холіну й фосфорної кислоти. Лецитин є в більших кількостях на ринку. Лецитин може містити в собі соєвий лецитин.

Каротиноїдна частинка як вона описана в даному документі може на 1,58 – 98,5 % по масі складатися з лецитину. Наприклад, частинка може містити, щонайменше 1,5 %, щонайменше 5 % або щонайменше 10 % (по масі) лецитину. Частинка може містити до 98,5 %, до 90 % або до 80 % (по масі) лецитину.

Відношення лецитину до каротиноїдної молекули в каротиноїдній частинці по масі може бути 0,1 або більше, 1 або більше, 10 або більше або 20 або більше. Відношення лецитину до каротиноїдної молекули в каротиноїдній частинці по масі може бути до 1000, до 500, до 200 або до 100.

Відношення лецитину до молекули, що транспортується, у каротиноїдній частинці по масі може бути 0,01 або більше, 0,1 або більше, 1 або більше або 2 або більше. Відношення лецитину до молекули, що транспортується, у каротиноїдній частинці по масі може бути до 100, до 50, до 20 або до 10.

У деяких варіантах здійснення, каротиноїдна частинка може містити в собі лікопін, білок молочної сироватки й лецитин у відношенні (по масі) приблизно 1:10:50. Наприклад, сукупність каротиноїдних частинок у форматі стандартної дози може містити 3,5 мг лікопіну, 35 мг білка молочної сироватки й 175 мг лецитину.

Каротиноїдні частинки, описані в даному документі, можуть бути впаковані в хіломікрони шляхом абсорбції зі шлунково-кишкового тракту для транспортування по кровотоку. Розмір частинок переважно підходить для впакування в хіломікрони. Каротиноїдні частинки можуть бути тонкими (від 100 нм до 2,5 мкм) або ультратонкими (від 1 до 100 нм). Наприклад, розмір каротиноїдних частинок може становити від 0,1 нм до 1 мкм, переважно 1 – 900 нм, більш переважно 10 – 800 нм.

У придатної частинки найбільший її вимір (наприклад, довжина, ширина, висота й/або діаметр) може становити від 0,1 нм до 1 мкм. Переважно, усі виміри частинки становлять від 0,1 – 1 мкм.

Розмір частинок може бути визначений будь-яким зручним методом. Наприклад, ситовим аналізом, лазерною дифракцією або фотоаналізом.

Сукупність каротиноїдних частинок може мати однаковий розмір (тобто, мати вузький розподіл по розміру) або неоднаковий (тобто мати широкий розподіл по розміру).

5 Переважно, щонайменше 85 %, щонайменше 90 %, щонайменше 99 % частинок у сукупності мають однаковий розмір або по суті однаковий розмір (наприклад, у діапазоні 5 % або в діапазоні 10 % середнього розміру частинок).

Сукупність каротиноїдних частинок може містити частинки, що мають ряд різних форм і розмірів.

10 У деяких варіантах здійснення, сукупність каротиноїдних частинок може містити в собі зворотні міцели, у яких каротиноїдні молекули інкапсуловані зовнішнім шаром молекул, що транспортуються, причому гідрофобні структури молекул, що транспортуються, звернені усередину.

15 У деяких варіантах здійснення, сукупність каротиноїдних частинок може містити в собі агрегати, що полягають їх каротиноїдної матриці, яка пронизана гідрофобними частинами молекул, що транспортуються. Може бути отриманий ряд різних амфіфільних частинок, залежно від природи й кількості занурених і експонованих ділянок молекул, що транспортуються.

20 Якщо частини молекули, що транспортується, залишаються зовні каротиноїдної частинки, частинки в сукупності можуть формувати кластери або агрегати. Розмір і форма цих кластерів залежить від архітектури молекул, що транспортуються, і може також залежати від наявності інших молекул, які можуть взаємодіяти або утворювати комплекси з молекулами, що транспортуються.

Каротиноїдні частинки як описані в даному документі можуть бути отримані будь-яким зручним способом.

25 У деяких варіантах здійснення, сукупність каротиноїдних частинок може бути отримана способом, що включають у себе:

розчинення каротиноїдної сполуки в першому розчиннику для одержання першого розчину, а молекули, що транспортується, у другому розчиннику для одержання другого розчину й змішування першого й другого розчинів в умовах, які дозволяють молекулі, що

30 транспортується, впроваджуватися в матрицю каротиноїдної сполуки. Каротиноїдна сполука може бути розчинена в будь-якому підходящому фармацевтично прийнятному розчиннику, наприклад у маслі, ацетоні, етанолі або ізопропанолі, найбільше переважно етанолі або рослинній олії.

35 Молекула, що транспортується, може бути розчинена в будь-якому підходящому фармацевтично прийнятному розчиннику. До підходящих розчинників відносяться вода, масло, ацетон, етанол або ізопропанол. Вибір розчинника буде залежати від молекули, що транспортується. Наприклад, білок молочної сироватки може бути розчинений у воді, а ресвератрол і статини, такі як симvastатин, можуть бути розчинені в етанолі. Фахівець може легко вибрати придатний розчинник для будь-якої заданої молекули, що транспортується, використовуючи доступну інформацію або стандартні аналітичні методи.

40 Перший розчинник і другий розчинник можуть бути тими самими або різними, залежно від використовуємих каротиноїдів й молекул, що транспортуються.

45 Каротиноїд і молекула, що транспортується, можуть бути повністю розчинними в першому й другому розчинниках або досить розчинними, щоб забезпечити впровадження молекули, що транспортується, або її гідрофобних частин, у каротиноїдну матрицю.

Перший і другий розчини можуть бути змішані в умовах, що допускають формування матриці каротиноїдної сполуки, яка містить молекулу, що транспортується. Наприклад, якщо водяний розчин молекули, що транспортується, змішують із розчином каротиноїдної сполуки в етанолі, об'ємне відношення розчинник/вода може бути обране порядку 60/40.

50 Без співвіднесення з якою-небудь теорією, у розчині спонтанно утворюються каротиноїдні частинки внаслідок термодинаміки й балансу між ентропією й ентальпією.

У водяному розчині гідрофобність каротиноїдної сполуки обумовлює утворення частинок, навіть якщо складання молекул у частинки приводить до зменшення ентропії. При дуже низьких концентраціях каротиноїду в дійсному розчині присутні лише мономери. Зі збільшенням

55 концентрації каротиноїду досягається стан, при якому починають домінувати несприятливі ентропійні умови, обумовлені гідрофобним вуглеводневим ланцюгом каротиноїду. У цьому стані гідрофобний кінець каротиноїду відділяється від води, і починають формуватися каротиноїдні частинки. При концентрації каротиноїду вище критичної ентропійні витрати на складання каротиноїдних мономерів у частинки менше, чим ентропійні витрати на

60 сполуку каротиноїдних мономерів з молекулами води.

Після змішування суміш першого й другого розчинів може бути витримано протягом 30 – 60 хв при температурі трохи вище температури навколишнього повітря. Розчини потім можуть бути піддані випарюванню або аерозольному висушуванню для одержання композиції у формі емульсії або дисперсії. Випарювання може бути легко здійснене з використанням зниженого тиску (наприклад, 200 – 300 мбар). Композиція потім може бути піддана подальшій обробці, наприклад, сушінню, щоб одержати порошок, або тепловій обробці, щоб одержати гель.

В інших варіантах здійснення каротиноїдні частинки, як вони описані в даному документі, можуть бути отримані способом, що включають у себе:

розчинення каротиноїдної сполуки в першому розчині для одержання першого розчину, змішування першого розчину з висушеними частинками молекули, що транспортується, в умовах, що допускають впровадження висушених частинок у рідкі краплі каротиноїду.

Наприклад, лікопін, розчинений у розчині етанолу або ацетону, може бути розпилений над порошком сухих частинок молекули, що транспортується. Якщо рідкі краплі лікопіну кристалізуються на поверхні порошку, деякі із сухих частинок механічно захоплюються кристалами лікопіну.

Перший розчин потім може бути висушений або випаруваний для одержання каротиноїдних частинок у коцентованної і/або висушеної формі, які містять у собі молекулу, що транспортується. В альтернативному варіанті суміш попередньо розчиненого лікопіну й спочатку висушеного продукту може залишатися у формі суспензії або емульсії в першому розчині.

У деяких варіантах здійснення, каротиноїдні частинки можуть бути отримані шляхом обробки ультразвуком суміші першого й другого розчинів. Обробка ультразвуком може бути особливо корисна при змішуванні каротиноїдних сполук й молекул, що транспортуються, які розчинені у розчинниках. Енергія ультразвуку дозволяє молекулам тимчасово подолати термодинамічний бар'єр, обумовлений властивостями розчинника, забезпечити змішування й утворити каротиноїдних частинок, таких як лікосомні міцели.

У деяких варіантах здійснення каротиноїдні частинки можуть бути отримані розпилювальним сушінням суміші першого й другого розчинів.

У деяких варіантах здійснення в каротиноїдні частинки може бути включений лецитин. У деяких варіантах здійснення, лецитин може бути змішаний з першим і другим розчинами. В альтернативному варіанті лецитин, розчинений у маслі, може бути змішаний з коцентованою або висушеною сумішшю, що включає в себе каротиноїдні частинки після випару й/або розпилювального сушіння.

Хоча каротиноїдні частинки можна вводити самі по собі, переважно використовувати їх у вигляді композиції (наприклад, складу), такий як харчовий продукт, харчова добавка, вітамінізований продукт харчування, дієтична добавка, нутрицевтична або фармацевтична композиція, які містять каротиноїдні частинки, якимись вони визначені вище, разом з одним або більш фармацевтично або нутрицевтично прийнятних носіїв, ад'ювантів, допоміжних речовин, розріджувачів, наповнювачів, буферів, стабілізаторів, ароматизаторів, консервантів, підсолоджувачів, барвників, речовин, що змазують, або інших матеріалів, добре відомих фахівцям у даній галузі й, на вибір, інших харчових продуктів, дієтичних добавок або нутрицевтичними, терапевтичними або профілактичними агентами.

Склади або композиції, що включають у себе каротиноїдні частинки, як вони визначені вище, наприклад каротиноїдні частинки, змішані з одним або в більшому числі фармацевтично або нутрицевтично прийнятних носіїв, допоміжних речовин, буферів, ад'ювантів, стабілізаторів або інших матеріалів, як описані вище, можуть бути використані в способах, описаних у даному документі.

Термін "фармацевтично прийнятний", як він використовується в даному документі, відноситься до сполук, матеріалів, композицій і/або лікарських формам, які, у рамках строгого медичного розгляду, придатні для використання в контакті із тканинами або суб'єктом (наприклад, людиною) без надлишкової токсичності, запалення, алергійних реакцій або інших проблем або ускладнень, і забезпечують належне співвідношення користі й ризику. Кожний носій, допоміжна речовина і т.д. повинен також бути "прийнятним" у змісті сумісності з іншими інгредієнтами складу. Придатні носії, допоміжні речовини і т.д. можуть бути знайдені в стандартних фармацевтичних керівництвах, наприклад, Remington's Pharmaceutical Sciences (Фармацевтичні науки Ремінгтона), 18th edition (18-е видання), (видавництво) Mack Publishing Company, Easton, Pa., 1990.

Термін "нутрицевтично прийнятний" як він використовується в даному документі відноситься до сполук, матеріалів, композицій і/або дозованих формам, які звичайно або широко використовуються в харчових і дієтичних продуктах і, як правило, вважаються нетоксичними,

наприклад, сполуки можуть мати маркування US FDA (Керування по контролю над харчовими продуктами й медикаментами США) "GRAS" (« у цілому визнаний безпечним») або еквівалентний статус харчової добавки в інших підвідомчих областях.

З метою зручності препарати можуть бути представлені в стандартній лікарській формі й можуть бути отримані будь-якими способами, добре відомими в галузі фармації, дієтології або харчування. Такі способи включають етап об'єднання каротиноїдних частинок з носієм, який може складатися з одного або більшого числа допоміжних інгредієнтів. У загальному виді, препарати можуть бути отримані шляхом рівномірного й ретельного змішування каротиноїдних частинок з рідкими носіями або тонко здрібненими твердими носіями або того й іншого, а потім, якщо необхідно, додання продукту форми.

Склади можуть бути у формі харчових продуктів, напоїв, рідин, розчинів, суспензій, емульсій, елексірів, сиропів, таблеток, пастилок, гранул, порошків, капсул, облаток, пігулок, ампул, мазей, гелів, паст, кремів, спреїв, аерозолів, пін, лосьйонів, олій, кульок, електуарієв або аерозолів.

Каротиноїдні частинки або композиції, що містять каротиноїдні частинки, переважно мають форму, яка зручна для переорального приймання для доставки через шлунково-кишковий тракт. Препарати, зручні для переорального приймання (наприклад, заковтуванням), можуть мати форму дискретних одиниць, таких як капсули, облатки або таблетки, кожна з яких містить заздалегідь задану кількість активної сполуки; у вигляді порошку або гранул; у вигляді розчину або суспензії у водній або не водній рідині; або у вигляді рідкої емульсії масла у воді або рідкій емульсії води в маслі; у вигляді кульки; у вигляді електуарія; або у вигляді пасти.

Таблетка може бути виготовлена простим способом, наприклад, шляхом пресування або аерозолформування, у деяких випадках з одним або більш допоміжними інгредієнтами. Пресовані таблетки можуть бути виготовлені шляхом пресування у відповідній машині активної сполуки в сипучій формі, такої як порошок або гранули, у деяких випадках у суміші з одним або більшим числом зв'язуючих (наприклад, провідон, желатин, гуміарабік, сорбітол, трагакант, гідроксипропілметилцелюлоза); наповнювачів або розріджувачів (наприклад, лактоза, мікрокристалічна целюлоза, кальцій-водень-фосфат; змашувальних речовин (наприклад, стеарат магнію, тальк, оксид кремнію); дезінтегрантів (наприклад, крохмальний натрію гликолят, зшитий повідон, зшита натрій карбоксиметилцелюлоза); поверхнево-активних або диспергувальних або змочувальних агентів (наприклад, натрію лаурилсульфат) і консервантів (наприклад, метил-п-гідроксибензоат, пропіл-п-гідроксибензоат, сорбінова кислота). Формовані таблетки можуть бути виготовлені шляхом формування у відповідній машині суміші порошкоподібної сполуки, змоченої інертним рідким розріджувачем. Таблетки в деяких випадках можуть мати покриття або бути з ризиками й можуть мати таку рецептуру, щоб забезпечувалося повільне або контрольоване вивільнення активної сполуки, що втримується в них, за рахунок використання, наприклад, гідроксипропілметилцелюлози в різних пропорціях для забезпечення бажаного профілю вивільнення.

Композиції для переорального введення можуть, крім того, містити в собі підсолоджувачі, модифікатори текстури, барвники або ароматизатори,

В одному з аспектів винаходу пропонується спосіб виготовлення складу, такого як нутріцевтик або фармацевтична композиція з підвищеною біодоступністю молекули, що транспортується, передбачає включення молекули, що транспортується, у каротиноїдну частинку.

Молекула, що транспортується, може мати підвищену біодоступність після переорального введення, якщо вона включена в каротиноїдну частинку, у порівнянні, що транспортується молекулою самої по собі.

Способи включення молекули, що транспортується, у каротиноїдну частинку описані інших частинах даного документа.

Молекули, що транспортуються, включені в каротиноїдні частинки, можуть бути доставлені кровотіком до тканин, що мають каротиноїдні рецептори. До тканин, що мають каротиноїдні рецептори, можна віднести гепатоцити, печінку, надниркову залозу, лімфоцити, лімфатичні вузли, тканини простати і яєчко. Це може бути корисним для забезпечення адресної доставки молекули, що транспортується, в конкретну тканину.

В одному з аспектів винаходу пропонується застосування каротиноїдної частинки як вона описана в даному документі для доставки молекули, що транспортується, в кровотік через шлунково-кишковий тракт, наприклад шляхом переорального введення.

Каротиноїдні частинки як вони описані в даному документі можуть бути використані в способах лікування людини або тварини, включаючи профілактичне лікування (наприклад, до виникнення в індивідуума деякого стану з метою зменшення ризику виникнення такого стану в

індивідуума; протидії його виникненню; або зменшення ступеня його прояву після виникнення). Спосіб лікування може включати введення каротиноїдних частинок в організм індивідуума при наявності необхідності.

5 Уведення відбувається, як правило, в "терапевтично ефективної кількості" або "у нутріцевтичної ефективної кількості", яке досить для приношення користі індивідуумові. Такою користю може бути, щонайменше, зміна в кращу сторону, щонайменше, одного симптому або фізіологічного параметра.

10 Визначення оптимальної дози для індивідуума буде, як правило, включати балансування між рівнем дієтичної або терапевтичної користі або між ефективністю, забезпечуваною конкретно дозою молекули, що транспортується, і ризиком або шкідливими побічними ефектами, пов'язаними із цією дозою.

15 Величина обраної дози буде залежати від ряду факторів, у тому числі, але не обмежуючись цим, від природи й активності молекули, що транспортується, , мети терапії, часу введення, ступені виділення молекули, що транспортується, , тривалості терапії, інших ліків, сполук і/або матеріалів, використовуваних у комбінації, а також віку, статі, ваги, стану, загального рівня здоров'я й попередньої медичної історії індивідуума. Кількість каротиноїдних частинок буде, в остаточному підсумку, установлюватися по розсуду лікаря, дієтолога або іншого фахівця в галузі медицини або здоровішого способу життя.

20 Уведення in vivo може здійснюватися в одній дозі, регулярно або з перервами (наприклад, у дробових дозах з відповідними інтервалами) протягом курсу терапії. Однократний або кількаразове приймання може бути здійснений при рівні дози й схемі її розподілу, обраної фахівцем, що спостерігає.

У загальному виді, придатна доза молекули, що транспортується, перебуває в діапазоні від приблизно 0,01 мг до приблизно 1000 мг на кілограм маси тіла суб'єкта в добу.

25 Наприклад, якщо молекулою, що транспортується, є білок молочної сироватки, композиція може бути призначена для введення білка молочної сироватки в дозі від 0,1 мг/кг/доба до 1000 мг/кг/доба. Якщо молекулою, що транспортується, є ресвератрол, композиція може бути призначена для введення ресвератролу в дозі від 0,1 мг/кг/доба до 100 мг/кг/доба. Якщо молекулою, що транспортується, є статин, композиція може бути призначена для введення статину в дозі від 0,01 мг/кг/доба до 2 мг/кг/доба. Якщо молекулою, що транспортується, є ізофлавіон, композиція може бути призначений для введення ізофлавіону в дозі від 0,1 мг/кг/доба до 10 мг/кг/доба.

30 Якщо молекулою, що транспортується, є сіль, складний ефір, проліки або тому подібна, уведена кількість розраховується на основі вихідної сполуки й, отже, що підлягає введенню фактична маса пропорційно збільшується.

35 До індивідуумів, що вимагають лікування як воно описане в даному документі відносяться індивідууми зі станом здоров'я, який повністю або частково (наприклад, щонайменше, один симптом цього стану) поліпшується або полегшує молекулою, що транспортується, індивідууми зі збільшеним ризиком виникнення такого стану або пацієнти, які схильні або піддані підвищеному ризику виникнення такого стану, у порівнянні з основним населенням.

40 Стан, який поліпшується або полегшує молекулою, що транспортується, залежить від природи молекули, що транспортується, .

45 Наприклад, каротиноїдна частинка, що включає в себе білок молочної сироватки, якою вона описана в даному документі, може бути корисною в терапії хламідійної інфекції, інфекцій печінки й/або для зниження рівня холестерину, наприклад, в індивідуумів з підвищеними рівнями холестерину або гіперхолестеринемією.

50 Каротиноїдна частинка, що включає в себе статин, може бути корисної в терапії й/або профілактиці серцево-судинної хвороби, слабоумства, гіпертонії, рака, включаючи рак легенів, катаракти й підвищеного рівня холестерину або гіперхолестеринемії. Каротиноїдні частинки, що містять у собі статини, можуть також застосовуватися в терапії й/або профілактиці інших хвороб і станів, які можуть бути поліпшені плеотропною дією статинів, але для яких статиніва терапія раніше не використовувалася через можливі побічні ефекти, таких як діабет, зокрема діабет другого типу, і хвороба Альцгеймера.

55 Каротиноїдні частинки, що містять ресвератрол, можуть застосовуватися в терапії й/або профілактиці метаболічного синдрому або одного або більшого числа його симптомів, таких як підвищений рівень холестерину й/або тригліцеридів, діабету, серцево- і церебрально-судинної недостатності, рака, гострих або хронічних бактеріальних, грибкових і вірусних інфекцій, хвороби Альцгеймера й інших нейродегенеративних хвороб, хвороб шлунково-кишкового тракту, хвороби сполучних тканин, артриту й запальних процесів, а також в, що омолоджують і косметичних продуктах і підтримці здоров'я й довголіття.

Каротиноїдні частинки, що містять ізофлавоної, можуть застосовуватися в терапії й профілактиці метаболічного синдрому або одного або більшого числа його симптомів, таких як підвищений рівень холестерину й/або тригліцеридів, діабету, серцево- і церебрально-судинної недостатності, рака, хвороби Альцгеймера й інших нейродегенеративних хвороб, хвороб сполучних тканин і запальних станів, а також у косметичних продуктах, що омолоджують і, і підтримці здоров'я й довголіття.

Різні інші аспекти й варіанти здійснення даного винаходу будуть очевидні у світлі справжнього розкриття для тих, хто є фахівцем у даній галузі.

Уся згадані в даному описі документи включені в нього повністю за допомогою посилання.

Там, де в даному документі використовується "і/або", розглядати це впливає як конкретне розкриття кожного із двох зазначених ознак або компонентів разом або окремо друг від друга. Наприклад, "А і/або В" слід розглядати як конкретне розкриття кожного з (i) А, (ii) У и (iii) А и В, не інакше, як якби кожний був включений у документ індивідуально.

Якщо з контексту не впливає іншого опису, що втримуються вище, і визначення ознак, не обмежуються будь-яким конкретним аспектом або здійсненням винаходу й застосовні однаковою мірою до всіх описаних аспектів і варіантам здійснення.

Певні аспекти й варіанти здійснення винаходи тепер будуть проілюстровані прикладами й з посиланням на фігури й таблиці, описані нижче.

На фігурі 1 показаний надаваний на *C. trachomatis* ефект білка молочної сироватки (WP) у клітках McCoу.

На фігурі 2 показаний ефект від включення 100 мг ресвератролу в лікосомні частинки на біодоступність. Дані показують сумарні сироваткові концентрації ресвератролу і його метаболітів у сироватці в нг/мл.

На фігурі 3 показана порівняльна фармакокінетика двох продуктів транс-ресвератролу, вільної форми й включеної в лікопінові кластери.

На фігурі 4 показаний вплив симвастатину як такого в добовій дозі 20 мг, 40 мг і 80 мг і симвастатину (20 мг), включеного в лікопінові частинки ("lycostatintm"), на плазмовий холестерин (фігура 4А), плазмовий LDL (фігура 4В) і плазмовий HDL (фігура 4С).

На фігурі 5 показані сумарні концентрації ізофлавоноу в нг/мл у сироватці приймавший тільки ізофлавоно сої (SI) пацієнтів (зеленим), приймавший SI + лікопін (червоним), що й приймавший SI у лікопінових частинках пацієнтів (синім).

На фігурі 6 показані середні сироваткові концентрації генистеїну в приймавших SI + лікопін пацієнтів (червоним), в приймавших SI у лікопінових частинках пацієнтів (синім).

На фігурі 7 показані середні сироваткові концентрації даїдзеїну в приймавших SI + лікопін пацієнтів (червоним), в приймавших SI у лікопінових частинках пацієнтів (синім).

На фігурі 8 показані середні сироваткові концентрації лікопіну в нг/мл в приймавших SI + лікопін пацієнтів (червоним), в приймавших SI у лікопінових частинках пацієнтів (синім).

На фігурі 9 показані сироваткові концентрації ізофлавоноів сої в сироватці приймавших тільки лише SI пацієнтів.

На фігурі 10 показані сироваткові концентрації ізофлавоноів сої в сироватці приймавших SI у лікопінових частинках пацієнтів (синім).

У таблиці 1 представлений вплив WP і лікопінових продуктів на протихламідійні IgG у CHD пацієнтів.

У таблиці 2 представлений вплив WP і лікопінових продуктів на сироватковий холестерин в CHD пацієнтів.

У таблиці 3 представлені сироваткові концентрації транс-ресвератрол-3-сульфату в нг/мл у пацієнтів приймавших 120 мг ресвератролу як такого або в лікопінових частинках.

У таблиці 4 представлені сироваткові концентрації транс-ресвератрол-4'-о-β-D-глюкородину в нг/мл у пацієнтів приймавших 120 мг ресвератролу як такого або в лікопінових частинках.

У таблиці 5 представлена площа під фармакокінетичної кривій (AUC) для фармакокінетики двох продуктів транс-ресвератролу, вільної форми й включеного в лікопінові кластери, як показано на фіг. 3.

У таблиці 6 представлена порівняльна оцінка впливу метаболічного ефекту ізофлавоноу сої (SI), прийнятого з вільним лікопіном (SI + лікопін) або включеним у лікопінові частинки (SI-лікосоми).

Експерименти

1. Вплив сироваткового білка на хламідії

Зв'язок між стійкої хламідійної інфекцією й розвитком атеросклерозу була виявлена більш 25 років тому (1, 2). До недавніх пор потенційна роль цієї інфекції у виникненні хвороби час від часу викликала інтерес, але залишається нерозкритою. Проте, в останній рік ряд публікацій

почали вносити деяку ясність у процеси, якими можуть бути обумовлені зміни в метаболізмі ліпідів/холестерину, ініціюємі хламідійною інфекцією (3 – 5).

У даному дослідженні ми вивчали, чи має білок молочної сироватки антибактеріальні й, зокрема, противохламідійні властивості.

5 1.1. Методи

Білок молочної сироватки

10 мг 100 %-ного білка молочної сироватки (Multipower) було розчинено в 1 мл PBS. Розведений удвічі в RPMI розчин був використаний для клітинної культури.

Клітинна культура й організми

10 Клітини McCoу культивували в 5 % CO₂ в RPMI з додаванням 10 % ембріональної бичачої сироватки (FBS) і 2 мкМ глютаміну. Клітини виростили в 24-ямкових планшетах із круглими покривними стеклами. Штам L2/Bu434 *C. trachomatis* був люб'язно наданий доктором P.Saikk (Університет Оулу, Фінляндія). Хламідійний штам спочатку був розмножений у клітках McCoу і очищений за допомогою центрифугування в градієнті ренографіна як описано в (6). Хламідійні титри були визначені шляхом інфікування клітин McCoу розведеної в 10 раз розмороженою матковою суспензією. Очищені елементарні тіла (EB) відомого титру були суспендовані в буфері сахароза-фосфат-глютамінова кислота й використані в якості інокулюмів для клітин McCoу.

Інфікування клітин

20 McCoу планшети були інфіковані *C. trachomatis* при відношенні кратності 2:1 в RPMI з 5 % FBS і без циклогексиміду й піддані центрифугуванню протягом 1 години при 1500 г при 25 °C. Білок молочної сироватки в концентрації 0,007 – 0,5 мг/мл був доданий до інфікованих клітин і планшети були інокульовані протягом 48 годин при 5 % CO₂ при 37 °C.

Імунофлюоресцентне фарбування

25 Моношари інфікованих McCoу, вирощені на покривних стеклах в 24-ямкових планшетах у присутності різних концентрацій білка молочної сироватки, були фіксовані метанолом. Клітини з порушеною проникністю мембрани були пофарбовані прямий імунофлюоресценцією з використанням FITC – кон'югованного моноклонального антитіла до хламідійному липополісахариду (Nearmedic Plus, RF). Утримуючі включення клітини були візуалізовані з використанням флуоресцентного мікроскопа Nikon Eclipse 50i microscope при збільшенні X1350.

30 1.2 Результати

Виявлене, що білок молочної сироватки виявляє залежне від дози вплив на інклюзії Chlamydia у клітках McCoу (фіг. 1).

2.Виготовлення лікопінових частинок

35 Основний принцип виготовлення лікопінових частинок (lycosomesTM) полягає в тому, щоб забезпечити включення обраних молекул, що транспортуються, у лікопінову матрицю.

Це може бути досягнуте шляхом попереднього розчинення лікопіну й молекул, що транспортуються, в однаковому розчиннику, наприклад етанолі. В альтернативній варіанті молекули, що транспортуються, й лікопін можуть бути розчинені в різних розчинниках, наприклад, двох різних органічних розчинниках або органічному розчиннику й олії. Переважно молекули, що транспортуються, й лікопін розчинні повністю або частково в обох розчинниках.

На другому етапі розчин лікопіну повинен бути злитий /змішаний з розчином (ами) продукту (ів), в умовах, які допускають впровадження молекул продуктів, або їх частин, у лікопінову матрицю.

45 Потім розчин (и) може бути повністю або частково випаруваний, у результаті чого утворюється залишкового речовина у висушеній або концентрованій рідкій формі.

Лікопінові частинки можуть бути також виготовлені шляхом повного або часткового розчинення лікопіну в розчиннику й розпилення його над молекулами, що транспортуються, у сухій, порошкоподібній формі або змішування його з ними. Висушені частинки молекул, що транспортуються, захоплюються після цього лікопіновими краплями. Розчинник лікопіну може потім бути висушений або випаруваний, щоб одержати тверді частинки.

В альтернативному варіанті, суміш розчиненого лікопіну й висушених молекул, що транспортуються, може залишатися у формі суспензії.

55 Методи, застосовані для одержання лікопінових продуктів в описаних в даній заявці прикладах, описані нижче. Наприклад, Wp-ліпосоми були отримані з використанням на початковому етапі органічного розчинника (ів), а потім рослинної олії; ресвератрол-ліпосоми й ліко-статин були отримані шляхом роздільного розчинення лікопіну й симвастатину в етанолі, потім їх змішування в обраній пропорції й наступного випарювання розчинника із суміші або розпилювального сушіння суміші; IS-лікосоми були отримані шляхом змішування (повного або часткового) розчину лікопіну в етанолі із гранульованими ізофлавоном ми сої.

3. Одержання лікосом білка молочної сироватки

Лікопінові частинки, що включають у себе білки молочної сироватки (WP-лікосоми), були виготовлені як описано в US20020107292. У короткому викладі, 13,3 кг ізолята білка молочної сироватки було розчинено в 330 л демінералізованої води, і суміш піддавали протягом 6 годин перемішуванню при 25 – 30 °C. Окремо, 550 г олеосмоли LycoRed™ (LycoRed Corp NJ USA), що містить 6 % лікопіну, було додано в 438 л ацетону й суміш була піддана перемішуванню.

Два розчини були надалі піддані перемішуванню протягом 60 хв при 30°C. Підсумкова суміш була піддана помірному нагріванню й ацетон був вилучений при помірному тиску. І нарешті, частково була вилучена вода при тиску 40 – 50 мбар. Був отриманий водяний розчин 200 кг ізоляту білка молочної сироватки й олеосмоли, який надалі був підданий розпилювальному сушінню.

Після розпилювального сушіння, було додано 186 г соєвого лецитину в рослинній олії й змішане при 30 °C з густою сумішшю продукту.

Лікопінові частинки були отримані з використанням способу розпилювального сушіння. Компоненти суміші були приготовлені в абсолютному спирті.

Матеріал був приготовлений у такий спосіб:

5 г 99 %-ного трансресвертролу

3,333 г Лус-О-Мато 15 % OS (тобто 500 мг лікопіну)

0,110 г лецитину

Відношення: 100 мг ресвератролу: 10 мг лікопіну: 2,2 мг лецитину

5 г ресвератролу було розчинено в 100 мл абсолютного спирту. 3,333 г Лус-О-Мато 15 % і 110 мг лецитину були розчинено в окремому об'ємі 100 мл абсолютного спирту. Два розчини були змішані один з одним, і висушені розпиленням при 56 °C у атмосфері азоту. Порошок, що утворювався, був інкапсулюваний у вигляді капсул розміру 0 місткістю 203 мг, щоб забезпечити дозу 120 мг ресвератролу розраховуючи на 12мг лікопіну.

В інших експериментах 20 мг 99 %-ного транс-ресвератролу було розчинено в 100 мл 95 %-ного етанолу, а 35 мг олеосмоли томату (10 % лікопіну) було розчинено окремо в 95 %-ном етанолі. Потім обидва розчинники піддалися перемішуванню протягом 60 хв при 30 °C і потім висушені розпиленням.

Частинки лікопіну, що включають у себе симвастатин, були отримані з використанням методу випару.

Було отримано 180 капсул розміру 0, кожна з яких містила 10 мг лікопіну й 20 мг симвастатину разом з 106 мг лецитину.

Був застосований метод випарювання й отриманий твердий матеріал був зібраний і розмелений у ступі. Отриманий порошок був використаний для інкапсулювання. Цей метод зрівняємо з ротогранулюванням більших кількостей матеріалу в комерційних умовах.

Спосіб виготовлення цієї партії з 180 доз полягав у наступному:

19 г лецитину

48,5 г кукурудзяного борошна

3,6 г симвастатину

18 г Lyconat™ 10 % CWD (Vitafene Ltd) (тобто 1,8 г лікопіну. Усього сухих речовин: 89,1 г.

18 г Lyconat 10 % CWD був диспергований в 180 мл RO H₂O і абсолютним спиртом доведений до 1800 мл, щоб одержати дисперсію в 90 %-ном етанолі. 3,6 г симвастатину було розчинено в 90 мл етанолу, додане до дисперсії лікопіну в 90 %-ном етанолі й залишене для їхнє змішування. 19 г лецитину було потім додане до цієї суміші й залишене для змішування з лікопіном/симвастатином. Розчинники потім були випарені.

Тверда речовина, що утворювалася, була зібрана, розмелена до порошку й інкапсулювана. 1 доза втримувалася в 495 мг у капсулі розміру 0. Кожна доза складалася з 10 мг лікопіну, 106 мг лецитину, 20 мг симвастатину, 269 мг кукурудзяного борошна, 90 мг крохмалю з Lyconat 10 % CWD.

В інших експериментах 20 г симвастатину було розчинено в 100 мл 95 %-ного етанолу й 7 г лікопіну з Vitafene було розчинено окремо в 95 %-ном етанолі. Обидва розчинники були піддані перемішуванню протягом 60 хв при 30 °C і потім минулому піддані аерозольному висушуванню.

Лікопінові частинки, що включають у себе ізофлавоноїди сої, були отримані з використанням способу випарювання.

550 г олеосмоли LycoRed™ (LycoRed Corp NJ USA), що містить 6 % лікопіну, було додано в 438 л ацетону (у якості альтернативи може бути використано 95 %-ний етанол) і розчин був підданий перемішуванню. Розчин лікопіну потім був змішаний з ізофлавоноїдами сої в порошкоподібній формі й суміш була піддана сушінню розпиленням.

В інших експериментах лікопінові частинки, що включають у себе ізофлавоноїди сої, були

отримано шляхом розчинення 550 г олеосмоли LycoRed™ (LycoRed Corp NJ USA), що містить 6 % лікопіну, яка була додана до 438 л етанолу, і окремого розчинення у воді ізофлавонів сої.

Два розчини були надалі змішано в співвідношенні 50 г SI до 7 г або 14 г лікопіну протягом 60 хв при 30 °C. Підсумкова суміш була піддана помірному нагріванню й етанол був вилучений при помірному тиску. В остаточному підсумку, вода була частково вилучено при тиску 40 – 50 мбар, а розчин, що залишився, була піддають висушуванню розпиленням.

4. Ефекти білка молочної сироватки, включеної в лікопінові частинки

Для виявлення потенційного ефекту Wp-Lycosomes™ був проведений клінічний досвід.

Було виявлено 20 пацієнтів з коронарною хворобою серця (CHD), які були позитивними по анти-хламідійним IgG і гіперхолестеринемії. Ці пацієнти були розбиті на 4 групи по 5 пацієнтів, і кожний з них ухвалював протягом кожної доби в:

- 1-й групі – 7 мг лікопінової добавки (в 70 мг олеосмоли томату), або

- 2-й групі – 70 мг WP, або

- 3- групі – механічну суміш 7 мг лікопіну (в 70 мг олеосмоли томату) і 70 мг WP, або

- 4- групі – WP-лікосому, що включає в себе 7 мг лікопіну (в 70 мг олеосмоли томату) і 70 мг WP.

Рівень сироваткових антихламідійних IgG і загальний рівень сироваткового холестерину були обмірювані через 4 тижні.

Результати показують, що WP сам по собі не може вплинути на рівень хламідійної інфекції в цих пацієнтів, що характеризується питомим IgG або концентрацією холестерину (таблиці 1 і 2).

Лікопін сам по собі має деяку здатність знижувати рівень хламідійної інфекції, але його дія проявляється лише із другого тижня приймання й загальна серонегативність для всіх пацієнтів була досягнута лише в останній тиждень експерименту.

Механічне змішування лікопіну з білком молочної сироватки суттєво знизило здатність лікопіну знижувати рівень хламідійної інфекції й 4 з 5 пацієнтів (80 %) до кінця експерименту (4 тижні) залишилися серопозитивними.

Лікопін сам по собі, як було відзначено, виявляє вимірну дію на рівень холестерину в сироватці. За 4 тижні він зменшив рівень холестерину на 0,7 ммоль/л. Механічне перемішування лікопіну з білком молочної сироватки також суттєво послабило це понижувальний рівень холестерину дії. Проте, білок молочної сироватки, включений у лікопінові частинки, як описано в даному документі (WP-Lycosome™), виявив значний і швидкий вплив як на хламідійну інфекцію, так і на рівні холестерину. Антихламідійні IgG зникли із сироватки всіх пацієнтів до кінця першого тижня експерименту. Рівні холестерину в пацієнтів приймавших WP-ликосоми, знизилися в значно більшому ступені, чому при прийманні лікопіну самого по собі (на 2 ммоль/л).

Ці результати показують, що додатково до "помірного" протиінфекційного й понижувального рівня холестерину дії лікопіну самого по собі додається істотний синергічний ефект білка молочної сироватки, якщо він включений у лікосоми.

Навпаки, механічне змішування білка молочної сироватки й лікопіну, як встановлено, інактивує останнього без збільшення активності першого.

Ці результати показують, що включення білка молочної сироватки в лікопінові частинки дозволяє направити протибактеріальний потенціал білка молочної сироватки в печінку.

Ці тести клітинної культури показали, що білок молочної сироватки виявляє пряму противохламідійну дію. Такої дії не виявлене в лікопіну. Дія білка молочної сироватки залежить від концентрації. Збільшення концентрації лікопіну в каротиноїдних частинках відносно лікопіну самого по собі відсутнє. Це показує, що ефект обумовлений білком молочної сироватки.

Хоча, як було встановлено, лікопін і послабляє симптоми інфекції *in vivo*, цей ефект може бути пов'язаний з його протиокиснювальними й/або протизапальними властивостями й проявляється, як правило, приблизно через 4 тижні. Навпаки, білок молочної сироватки діє набагато швидше, і симптоми хламідійної інфекції, такі як специфічні IgG, зникають із крові протягом декількох днів.

5. Дія ресвератролу, включеного в лікопінові частинки

Для виявлення потенційної дії лікосомної технології на біодоступність ресвератролу було проведено фармакокінетичне дослідження на волонтерах.

Ресвератрол був включений у лікопенові частинки як описано в даному документі.

Клінічний протокол

Група складалася з 5 волонтерів, представлених клінічними здоровішими 2 особами жіночого й 3 особами чоловічої статі кавказького походження, у віці 23 – 35 років. До них звернулися із проханням, перш ніж приступати до експерименту, почекати 3 – 4 дня після того, як відбувалося вживання будь-якого винограду, вина, арахісу, шоколаду й інших продуктів, які

могли містити їх.

На початку експерименту, через годину після легкого сніданку, волонтерам було видано по 1 желатиновій капсулі, що містила 100 мг продукту транс-ресвератролу, tRSV. Зразки крові були взяті з їхніх серединних ліктьовий або головний вен, у вихідній точці. Потім, після приймання tRSV, їхня кров відбирали в наступні моменти часу: 30 хвилин, 1 година, 2, 3, 4, 6 і 8 годин. Після 4-годинного періоду часу у волонтерів був легкий другий сніданок, який не включав уживання будь-якого винограду, вина, арахісу, шоколаду й інших продуктів, які могли містити їх.

Після узяття крові її сироватка була відділена, аликвотирована й залишена на зберігання при -80 °C для подальшого тестування. Дослідження було сліпим, перехресним і кожний учасник був залучений у тестування всіх трьох продуктів ресвератролу.

tRSV продукти

Дві окремо виготовлені партії tRSV-лікосом і одна партія tRSV самого по собі. Ресвератрол для всіх цих продуктів був з однієї й тієї ж партії того ж самого виробника.

5a. Дослідження з біодоступності загального ресвератролу

Результати цього дослідження представлено в таблиці 3 і таблиці 4. Ці результати показують, що коли ресвератрол був уведений у формі лікосом, рівень двох основних його метаболітів, 3-сульфату й 4'-β-D-глюкониду, був в 2 – 3 рази вище, чим коли ресвератрол був уведений сам по собі.

Порівняння фармакокінетики всіх основних метаболітів ресвератролу презентовано на фіг. 2. Ці дані показують, що введення ресвератролу в складі лікопінової частинки (тобто лікосом) збільшує біодоступність щодо такої ж дози 100 мг ресвератролу самого по собі.

5b. Дослідження з біодоступності немодифікованого транс-ресвератролу

Порівняльна фармакокінетика двох продуктів транс-ресвератролу, вільної форми й включеної в лікопінові кластери, представлена на фіг. 3. Порівняння площі під кривій, AUC, для двох цих продуктів презентовано в таблиці 5. Ці результати показали, що включення tRSV у лікопін дозволило доправити цю молекулу в не модифікованій формі в кров людини, в 10 раз більшій кількості, ніж коли вона була введена у вільних кристалах.

6. Вплив статину, включеного в лікопінові частинки

18 CHD пацієнтів з гіперхолестеринемією були у випадковому порядку включені в 5 рівночислових груп:

- в 1-й групі пацієнти одержували щодня по 1 капсулі з 7мг лікопінової добавки,
- в 2-й групі пацієнти одержували щодня по 1 капсулі з 20 мг симвастатину,
- в 3-й групі пацієнти одержували щодня по 1 капсулі з 40 мг симвастатину,
- 4-й групі пацієнти одержували щодня 1 капсулу з 80 мг симвастатину,
- в 5-й групі пацієнти одержували щодня 1 капсулу лікосомо-симвастатину (Lycostatintm), який містив 7 мг лікопіну й 20 мг симвастатину.

Капсули були однакового кольору й розміру, а всі інгредієнти для Lycostatintm були з і тих же самих партій від тих же самих виробників, що й для окремих продуктів.

Результати цього досвіду представлено на фігурах 4A и 4C.

Оскільки в контрольній групі лікопіну були істотні зміни в сироваткових концентраціях ліпиду що тестується, ці результати не представлено на фігурах 4A и 4C.

У те ж самий час усі продукти, що містили симвастатин продемонстрували істотну здатність зменшувати рівні загального й LDL-холестерину. Виявилася явна залежність від дози в трьох групах, які одержували вільний симвастатин.

Проте, у групі, що одержувала 20 мг симвастатину, найменшу дозу ліків, але включену в лікопінові кластери, було найбільш сильне зменшення концентрацій загального й LDL-холестерину. Як швидкість, так і рівень цього зменшення були більш значним, ніж навіть у групі, яка одержувала 80 мг вільного симвастатину.

Це є свідченням того, що лікосомна технологія цілеспрямовано доставляє ліки в печінку, потенційним результатом чого може бути зменшення застосовуваної дози статину й, отже, мінімізація його побічних ефектів.

7. Вплив включення в лікопінові частинки ізофлавонової сої

Що втримуються в сої ізофлавонової сої є головними компонентами східної системи харчування, що забезпечують запобігання розвитку метаболічного синдрому й діабету.

Проте, при екстрагуванні ізофлавонової сої з їхньої природньої матриці й розробці ізофлавонових харчових добавок виявлені проблеми біодоступності й ефективності. Ізольовані ізофлавонової сої по корисним метаболічним ефектам уступають ізофлавонової сої, що втримуються в харчовій матриці, навіть при тих же дозах, які звичайно втримуються в сої в східній системі харчування.

Одним з підходів у розв'язку проблеми біодоступності є збільшення прийнятої дози ізофлавонової сої. Збільшені дози можуть привести до істотного збільшення

концентрацій ізофлавіонів у крові, а надалі в тканинах, що, у свою чергу, може активувати рецептори естрогенних гормонів. Хоча активація рецепторів естрогенних гормонів уже використовується в якості компонента гормоно-заміняючої терапії жінок, що перебувають у стані менопаузи, активування цих рецепторів було б небажаним для жінок інших вікових груп або чоловіків.

Інший підхід полягає в тому, щоб направити доставку ізофлавіонів у головний ізофлавіону орган (печінка) без збільшення їх загальних рівнів у кровотоці. Лікопін або інші каротиноїдні сполуки можуть бути використані в якості носіїв для доставки в печінку, яка багата рецепторами каротиноїдів.

Ізофлавіони сої (SI) були включені в лікопінові частинки (SI-lycosomestm) і їх метаболічну активність і фармакокінетику порівнювали з такими двома іншими продуктами: SI самим по собі й SI, механічно змішаним з лікопіном.

42 пацієнта з метаболічним синдромом, підвищеним рівнем холестерину й/або тригліцеридів, були у випадковому порядку розділені на 3 рівних групи:

- в 1-й групі пацієнти одержували щодня 50 мг SI,

- в 2-й групі пацієнти одержували щодня механічну суміш із 50 мг SI і 7 мг лікопіну, [SI+Lycopene],

- в 3-й групі пацієнти одержували SI-lycosometm, 50 мг: 7 мг SI і лікопіну, відповідно, у добовій дозі.

3 пацієнта в другій групі й 4 у третій групі вибули з експерименту із причин недостатньої відповідності умовам його проведення. Отже, лише 34 пацієнта зуміли закінчити експеримент.

Використовувані в трьох групах капсули були того самого кольору й розміру й усі інгредієнти для SI-lycosomestm були з тих самих партій одних і від тих же виробників, що для окремих продуктів.

Були визначені ліпідні параметри, і результати показані в табл. 6. Ці результати показують, що SI ні окремо, ні в механічній суміші з лікопіном не виявив істотного впливу на всі аналізовані параметри ліпідного метаболізму в сироватці пацієнтів після 1 місяця приймання.

Механічне змішування SI з лікопіном привело до істотного зменшення адсорбції ізофлавіонів, що було відзначено як у цьому (фіг. 5), так і в додаткових 24 вартових фармакокінетичних досвідах (фіг. 6, 7).

Проте, та ж сама доза SI, доставлена в лікопіновій частинці, виявляла істотну понижувальну дію на збільшені рівні тригліцеридів, загального холестерину, LDL і апо-білків.

Спостережуваний метаболічний ефект SI-lycosomestm імовірно не був обумовлений лікопіновим компонентом самим по собі, тому що збільшення концентрації лікопіну в сироватці пацієнтів після 1 місяця приймання SI-lycosomestm було приблизно в 3 рази менше, чим у групі пацієнтів, яка одержувала таку ж дозу лікопіну, але в механічній суміші з SI. Збільшення в першій групі склало 150 нг/мл, а в другій групі 50 нг/мл (фіг. 8).

Фігури 9 і 10 показують, що включення SI у лікопінові частинки не створює новий сироватковий профіль ізофлавіонів у порівнянні з вільним SI.

Отже, результати в даному документі показують, що метаболічна ефективність SI суттєво збільшена внаслідок включення в лікопінові частинки без збільшення рівнів SI у крові. Ця реакція печінки можливо обумовлена влученням у печінку ізофлавіонів, включених у каротиноїдні частинки.

Оскільки каротиноїди абсорбуються в значній мірі за допомогою механічних шляхів, у якості незалежних фізичних частинок і/або як частина хіломікрону, без їхньої хімічної модифікації, вони можуть виконувати роль не тільки захисного впакування, але й захисного носія або основи для включених молекул або речовин, яке може доправити їх у кровотік у незмінній формі.

Отже, якщо деякі молекули або сполуки захоплені, повністю або частково, лікопіновими молекулами, це може забезпечити деякий захист від таких факторів ЖКТ, як ферментативне розкладання, окиснення, кислотність у шлунку, флора кишечника, і т.д. Наслідком цього може бути збільшення абсорбції цих чутливих речовин і їх доставка в печінку в їхніх незмінених формах, тобто збільшення їх біодоступності.

Посилання

1. Chlamydia atherosclerosis lesion, discovery, diagnosis and treatment (Захворювання хламідійним атеросклерозом, виявлення, діагностування й лікування). S Shor A. Springer-Verlag. 2007

2. Chronic perivascular inoculation with Chlamydia pneumoniae results in plaque formation in vivo (Хронічне периваскулярне/партикулярне/ зараження Chlamydia pneumoniae приводить до утвору бляшок in vivo). Engelmann MG, Redl CV, Pelisek J, Barz C, Heesemann J, Nikol S. Lab Invest. 2006 May;86(5):467-76.

3. Chlamydia trachomatis growth inhibition and restoration of LDL-receptor level in HepG2 cells treated with mevastatin (Придушення росту Chlamydia trachomatis і відновлення рівня LDL-Рецептора в HepG2 клітинах, оброблених мевастатином). Bashmakov YK, Zigangirova NA, Pashko YP, Kapotina LN, Petyaev IM. Comp Hepatol. 2010 Jan 28;9:3.

5 4. ApoB-containing lipoproteins promote infectivity of chlamydial species in human hepatoma cell line (Утримуючі ApoB ліпопротеїни сприяють інфекційності хламідійних видів у клітинній лінії гепатоми людини). Yuriy K Bashmakov, Nailia A Zigangirova, Alexander L Gintzburg, Petr A Bortsov, Ivan M Petyaev World J Hepatol 2010 February 27; 2(2): 74-80

10 5. Isolation of Chlamydia pneumoniae from serum samples of the patients with acute coronary syndrome (Ізолювання Chlamydia pneumoniae зі зразків сироватки пацієнтів з гострим коронарним синдромом). Petyaev IM, Zigangirova NA, Petyaev AM, Pashko UP, Didenko LV, Morgunova EU, Bashmakov YK. Int J Med Sci. 2010 Jun 10;7(4):181-90.

15 6. Purification and partial characterization of the major outer membrane protein of Chlamydia trachomatis (Очищення й виборне визначення характеристик основного білка зовнішньої мембрани Chlamydia trachomatis). Galdwell HD, Kromhout J., Schachter J. Infect Immun, 1981; 31(3): 1161-1176.

Таблица 1

Вплив різних лікопінових продуктів на обсемененність Chlamydia pneumoniae в IgG-ELISA*

Продукт	0 тиждень	1 тиждень	2 тиждень	3 тиждень	4 тиждень
Контрольні варіанти:					
7 мг GA лікопіну	0,997±0,098 (10)	(10)	(4)	(2)	0,288±0,043 (0) p < 0,001
700 мг білка молочної сироватки	0,976±0,102 (10)	(8)	(10)	(8)	0,842±0,095 (5) p < 0,05
Механічна суміш 7 мг лікопіну + 70 мг білка молочної сироватки	0,755±0,091 (10)	(10)	(4)	(8)	0,510±0,069 (4) p < 0,01
WP-лікосома "Delox" 7 мг лікопіну + 70 мг білка молочної сироватки	1,047±0,136 (10)	(0)	(0)	(0)	0,211±0,054 (0) p < 0,001

*показання ELISA, нижче 0,300 – 0,400 вважається негативним

** кількість серопозитивних пацієнтів

Таблица 2

Ефект, що знижує холестерин, WP-лікосоми

	Загальний сироватковий холестерин у ммоль/л			Загальний сироватковий лікопін у нг/мл		
	0 тиждень (тижнів)	4 тиждень	Δ*	0 тиждень	4 тиждень	Δ*
Контрольні варіанти:						
7 мг GA лікопіну	5,4±0,23	4,7±0,21	-0,7 p < 0,05	179±21	295±23	+116 p < 0,001
700 мг білка молочної сироватки	5,6±0,35	5,5±0,19	-0,7 p > 0,05	192±18	168±15	+24 p > 0,05
Механічна суміш 7 мг лікопіну + 70 мг білка молочної сироватки	5,2±0,32	4,6±0,35	-0,6 p > 0,05	209±22	173±18	-36 p > 0,05
WP-лікосома "Delox" 7 мг лікопіну + 70 мг білка молочної сироватки	6,2±0,36	4,2±0,18	-2,0 p > 0,01	124±14	232±17	+108 p < 0,001

* різниця в параметрі після 4 тижнів приймання

Таблиця 3

Транс-ресвератрол-3-сульфат в нг/мл

Ідентиф. №	Максимальна концентрація		
	Ресвератрол-лікосома, партія 1, 120 мг	Ресвератрол-лікосома, партія 2, 120 мг	Ресвератрол, 120 мг
1	1960	3230	1710
2	1900	1450	729
3	662	1810	415
4	2690	464	1056
5	824	2030	648
	8036	8984	4558

Таблиця 4

Транс-ресвератрол-4'-о-β-D-глюкоронид в нг/мл

Ідентиф. №	Максимальна концентрація		
	Ресвератрол-лікосома, партія 1, 120 мг	Ресвератрол-лікосома, партія 2, 120 мг	Ресвератрол, 120 мг
1	589	1000	289
2	1170	1130	73
3	173	306	140
4	891	266	361
5	781	732	205
	3604	3434	1068

Таблиця 5

AUC протягом 24 годин

100 мг транс-ресвертолу	Ідентиф. № волонтерів	
	1	2
Ресвератрол-лікосома Lycosome TM 02	1600	1900
Ресвератрол-лікосома Lycosome TM 03	1140	2890
Кристалічний ресвератрол	432	275

Таблиця 6А

SI
До

Стать	Вік	TC	TG	HDL	LDL	ApoA	ApoB	AST	ALT
Ч	57	214	131	40	150	120	117	41	56
Ч	50	257	89	39	182	180	90	42	78
Ч	73	223	182	49	160	175	140	30	37
Ч	71	225	126	40	120	139	92	19	30
Ч	70	203	101	45	100	150	88	20	22
Ж	55	230	118	49	110	155	100	19	20
Ч	51	254	128	37	159	200	119	33	28
Ж	70	237	96	54	101	170	91	20	15
Ч	70	218	109	48	118	160	98	27	17
Ж	56	240	119	36	140	170	105	23	24
Ж	54	210	110	46	118	140	100	30	14
Ч	54	238	162	37	135	180	117	23	31
Ж	72	229	105	40	130	149	118	9	18
Ч	62	230	138	49	144	155	120	15	21
	61,8	229	122	43,5	133	160	107	25,1	29,4

Через 1 місяць

200	130	40	150	121	117	32	52
240	89	39	178	172	90	40	75
220	176	49	160	172	140	25	36
222	120	40	120	137	90	19	27
200	100	45	100	149	86	20	22
230	113	49	120	150	100	18	20
247	129	37	157	200	119	23	26
240	95	53	104	170	92	17	17
210	100	48	12	145	92	26	19
236	119	37	140	172	105	22	24
205	113	46	118	139	100	25	14
233	159	37	133	181	117	23	32
228	11	38	126	144	110	10	16
235	140	48	143	155	122	14	19
225	121	43,3	133	158	106	22,4	28,5

Таблиця 6В

SI + лікопін
До

Стать	Вік	TC	TG	HDL	LDL	АpoA	АpoB	AST	ALT
Ч	70	220	161	32	150	173	140	27	32
Ж	81	222	200	40	180	169	173	22	37
Ж	43	164	140	37	120	144	130	18	25
Ч	48	218	96	51	123	140	93	24	49
Ч	57	227	93	40	127	130	78	32	42
Ж	58	250	200	35	180	177	149	11	29
Ж	70	213	74	45	130	150	80	30	17
Ч	70	232	137	41	127	139	119	21	19
Ж	48	237	163	39	170	160	130	20	28
Ж	72	242	146	40	152	180	121	19	38
Ч	47	240	140	37	155	170	119	13	43
	60,36	224	141	39,7	147	157	121	21,5	32,6

Через 1 місяць

193	150	33	140	170	137	20	30
227	200	40	178	170	170	19	35
175	137	37	121	144	130	17	24
220	108	50	125	141	94	23	46
229	100	40	125	133	79	27	40
241	200	36	177	172	40	10	25
212	76	45	130	150	80	23	18
230	138	41	126	136	120	20	17
224	160	39	170	155	130	20	27
247	149	40	152	180	120	17	35
246	146	37	155	172	120	12	39
22	142	39,8	145	157	120	18,9	30,5

Таблиця 6С

SI-лікосома
До

Стать	Вік	TC	TG	HDL	LDL	ApoA	ApoB	AST	ALT
Ч	68	219	187	47	195	193	170	16	33
Ч	55	200	175	38	181	155	201	37	47
Ж	70	200	163	58	195	180	159	22	37
Ж	51	224	173	64	186	170	190	18	19
Ч	63	209	208	48	205	199	185	19	17
Ж	66	210	196	51	148	173	167	34	31
Ж	73	231	184	58	197	190	150	27	40
Ч	55	221	167	47	300	220	170	100	110
Ж	46	201	163	40	215	152	193	30	29
	60,78	213	180	50,1	202	181	176	33,7	40,3

Через 1 місяць

170	148	50	167	175	160	16	29
167	139	42	150	140	191	30	40
190	138	58	180	175	150	19	32
188	153	62	178	168	162	18	19
180	120	50	177	189	172	17	17
170	130	53	132	160	160	30	30
220	178	58	190	190	143	26	45
180	149	48	230	220	170	80	100
183	156	42	186	150	190	27	24
183	146	51,4	177	174	166	29,2	37,3

+++

ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

5

1. Сукупність частинок, причому кожна частинка містить одну або більше каротиноїдних сполук й одну або більше число молекул, що транспортуються, яка **відрізняється** тим, що частинки не містять білка молочної сироватки і одна або більше каротиноїдних сполук утворюють зовнішній шар, який інкапсулює внутрішнє ядро, що містить одну або більше молекул, що транспортуються.

10

2. Сукупність за п. 1, яка **відрізняється** тим, що частинки є розчинними міцелами.

3. Сукупність за п. 2, яка **відрізняється** тим, що щонайменше 90 % частинок у сукупності є розчинними міцелами.

4. Сукупність за будь-яким із пп. 1-3, яка **відрізняється** тим, що:

15

а) в частинках одна або більше каротиноїдні сполуки утворюють матрицю, у якій закріплені або занурені молекули, що транспортуються;

б) частинки містять лише одну каротиноїдну сполуку;

с) частинки містять більше ніж одну каротиноїдну сполуку;

д) однією або більше каротиноїдними сполуками є лікопін;

20

е) однією або більше каротиноїдними сполуками є лютеїн, зеаксантин, кантаксантин, фітоєн, фітофлуєн, ксантофіл, каротин або будь-який інший каротиноїд;

ф) однією або більше каротиноїдними сполуками є лікопін, лютеїн, зеаксантин або астаксантин;

25

г) одна або більше каротиноїдних сполук є екстрактом, олеосмолою, концентратом або збагаченим продуктом, або іншим продуктом, отриманим з фруктів, овочів, рослин, тварин, грибів або водоростей, або бактерій, або іншого джерела, що містить лікопін або лютеїн, зеаксантин, кантаксантин, фітоєн, фітофлуєн або інші ксантофіли, або каротини, або будь-які інші каротиноїди; або

h) кожна частинка на 0,05-90 % за масою складається з каротиноїдної сполуки.

5. Сукупність за будь-яким із пп. 1-4, яка **відрізняється** тим, що:

а) одну або більше молекул, що транспортуються, вибирають із статину, ізофлавонолу або ресвератролу;

б) одна або більше молекул, що транспортуються, є продуктом ферментації, окиснення, обробки або розщеплення продовольства або продуктом мікробного або грибкового метаболізму; або

в) одну або більше молекул, що транспортуються, вибирають із продуктів ферментації продовольства, лецитину; фосфоліпідів; вуглеводів; амінокислот; флавононів; флавонолів; флавононів; флаванолів; ізофлавононів; катехінів, галокатехіну, катехін-3-галату, галокатехін-3-галату, епікатехінів, епігалокатехіну, епікатехін-3-галату, флавоно-3-олів; проантоціанідинів; антоціанідинів; агліконів, антоціанінів; силібініну, силімарину, куркумінів, гінгеролів, церамідів; ізопрену, пренолу, ізовалеріанової кислоти, гераніл-пірофосфату, евкалиптолу, лимонену, пінену, фарнезил-пірофосфату, артемізиніну, бізаболу, геранілгераніл-пірофосфату, ретинолу, ретиналу, фітолу, таксолу, форсколіну, афідиколіну, сквалену, ланостеролу, терпенів, терпеноїдів; стеролів і складних ефірів стеролів; фітостеролів; альфа-, бета-, гамма- і дельта-токотриєнолів; жирів, таких як жир акули або інших хрящових риб, рослинних олій або олій з насіння амаранту, рису, зародків пшениці або олив; скваленів, ретиноїдів, танінів, що гідролізується, коричної кислоти, лігнінів, поліфенолів, вітамінів, мінеральних речовин, кофеїну, теоброміну, метил-, диметил- і параксантинів, ксантинового алкалоїду, пеніцилінів, грибних метаболітів, цефалоспоринових, кардапенемів, сульфонамідів, хінолонів, оксазодинонів, макролідів, противірусних, серцево-судинних, метаболічних, протигрибкових і протипаразитних ліків і статинів.

6. Сукупність за будь-яким із пп. 1-5, яка **відрізняється** тим, що:

а) кожна частинка у сукупності на 0,05-90 % за масою складається з однієї або більше молекул, що транспортуються;

б) відношення однієї або більше каротиноїдних сполук до однієї або більше молекул, що транспортуються, за масою становить 0,02 або більше;

в) відношення однієї або більше каротиноїдних сполук до однієї або більше молекул, що транспортуються, за масою досягає 20;

г) біодоступність однієї або більше молекул, що транспортуються, після переорального введення збільшується у два рази або більше при включенні в частинки;

д) частинки додатково містять лецитин або інший фосфоліпід;

е) відношення однієї або більше каротиноїдних сполук до однієї або більше молекул, що транспортуються, за масою досягає 20, а відношення лецитину до однієї або більше каротиноїдних сполук в частинці становить за масою 0,1 або більше;

ж) відношення однієї або більше каротиноїдних сполук до однієї або більше молекул, що транспортуються, за масою досягає 20, а відношення лецитину до однієї або більше каротиноїдних сполук в частинці за масою досягає 1000; або

з) частинки за розміром варіюють від 1 нм до 1 мкм.

7. Фармацевтична композиція для доставляння молекул, що транспортуються, яка містить сукупність частинок за будь-яким із пп. 1-6 і допоміжну речовину.

8. Фармацевтична композиція за п. 7, яка **відрізняється** тим, що створена для переорального введення.

9. Харчова композиція для доставляння молекул, що транспортуються, яка містить сукупність частинок за будь-яким із пп. 1-6 і допоміжну речовину.

10. Харчова композиція за п. 9, яка **відрізняється** тим, що створена для переорального введення.

11. Спосіб виготовлення фармацевтичної композиції, що включає в себе:

змішування сукупності частинок за будь-яким із пп. 1-6 з одним або більшим числом носіїв, основ і/або допоміжних речовин.

12. Спосіб виготовлення харчової композиції, що включає в себе:

змішування сукупності частинок за будь-яким із пп. 1-6 з одним або більшим числом носіїв, основ і/або допоміжних речовин.

13. Спосіб поліпшення доставки молекули, що транспортується, до тканини-мішені, яка має рецептори до каротиноїдів, що включає в себе:

впровадження молекули, що транспортується, у сукупність частинок за будь-яким із пп. 1-6 і введення сукупності частинок в організм індивідуума.

14. Спосіб згідно з п. 13, який **відрізняється** тим, що тканиною-мішенню, яка має рецептори до каротиноїдів, є одна або більше тканин, з таких як печінка, яєчко, простата, лімфатична тканина й надниркова залоза.

15. Спосіб лікування, що включає введення сукупності частинок за будь-яким із пп. 1-6 в організм індивідуума, що їх потребує, де

а) однією або більше молекулою, що транспортується, є статин, а станом є серцево-судинне захворювання, слабоумство, гіпертонія, рак, катаракта або підвищені рівні сироваткового холестерину;

б) однією або більше молекулами, що транспортуються, є ресвератрол, а станом є підвищений рівень холестерину й/або тригліцеридів, діабет, серцево- і церебросудинне захворювання, рак, гострі і хронічні бактеріальні, грибкові або вірусні інфекції, нейродегенеративні захворювання, хвороба шлунково-кишкового тракту, хвороба сполучних тканин, артрит або запальний стан;

або
с) молекулою, що транспортується, є ізофлавіон, а станом є підвищений рівень холестерину й/або тригліцеридів, діабет, серцево- і церебросудинне захворювання, рак, нейродегенеративні захворювання, хвороба сполучних тканин і запальний стан.

16. Застосування сукупності частинок за будь-яким із пп. 1-6 при виробництві медикаменту для лікування стану, який поліпшується молекулою, що транспортується, де:

а) однією або більше молекулами, що транспортуються, є статин, а станом є серцево-судинне захворювання, слабоумство, гіпертонія, рак, катаракта або підвищені рівні сироваткового холестерину;

б) однією або більше молекулами, що транспортуються, є ресвератрол, а станом є підвищений рівень холестерину й/або тригліцеридів, діабет, серцево- і церебросудинне захворювання, рак, гострі і хронічні бактеріальні, грибкові або вірусні інфекції, нейродегенеративні захворювання, хвороба шлунково-кишкового тракту, хвороба сполучних тканин, артрит або запальний стан;

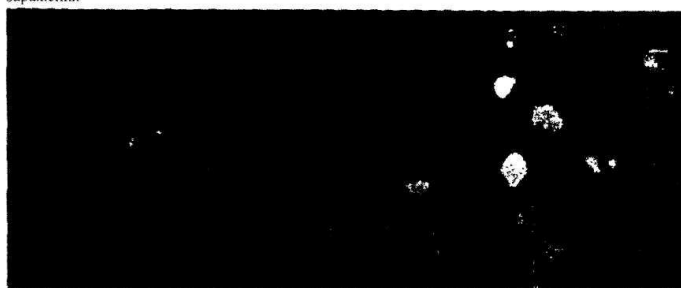
або
с) молекулою, що транспортується, є ізофлавіон, а станом є підвищений рівень холестерину й/або тригліцеридів, діабет, серцево- і церебросудинне захворювання, рак, нейродегенеративні захворювання, хвороба сполучних тканин і запальний стан.

17. Харчовий продукт, що містить сукупність частинок за будь-яким із пп. 1-6.



Контрольний варіант
C. trachomatis 48 годин після
зараження

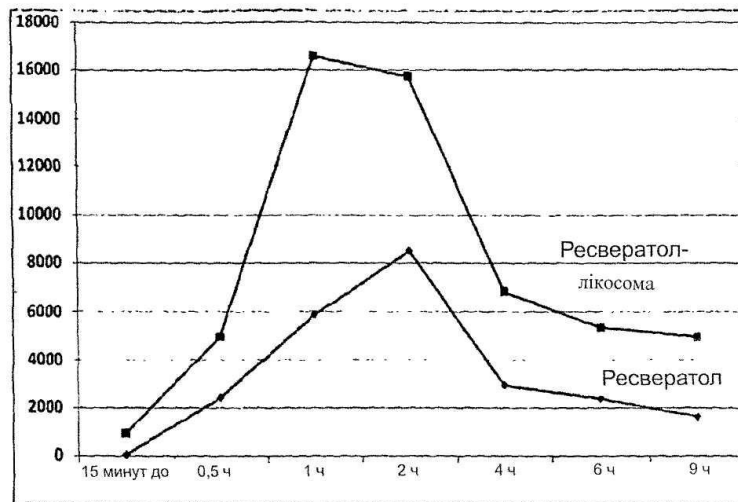
Білок молочної сироватки 0,5МГ/Л



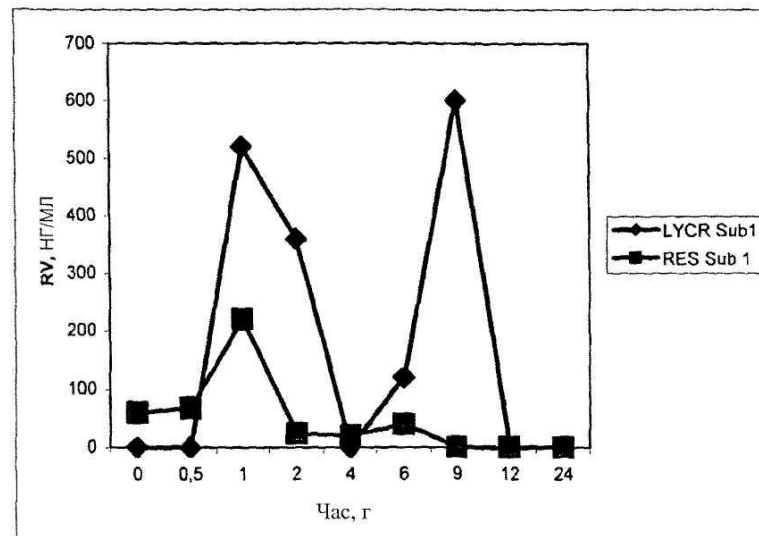
Білок молочної сироватки 0,032МГ/Л

Білок молочної сироватки 0,016МГ/Л

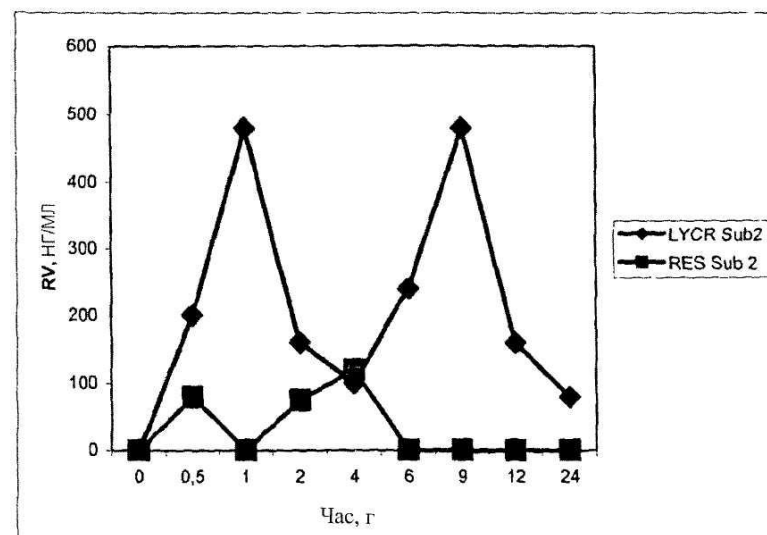
Фіг. 1



ФІГ. 2

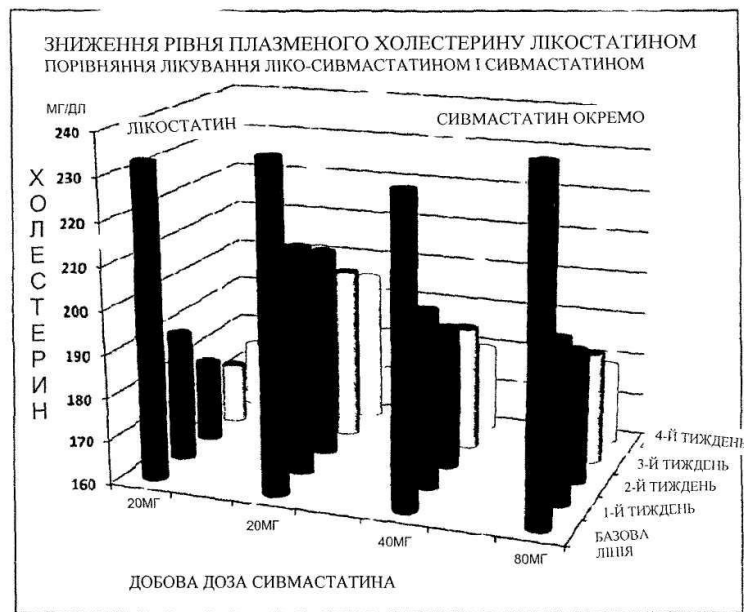


ВОЛОНТЕР 2

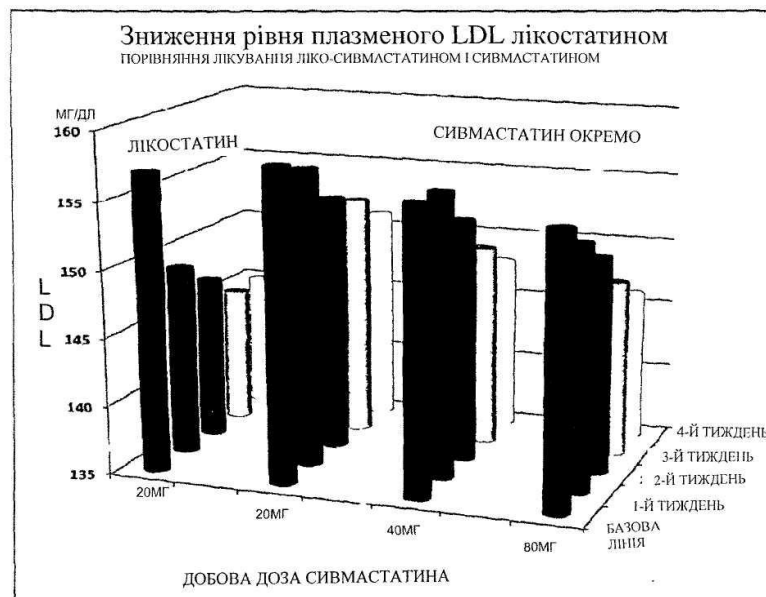


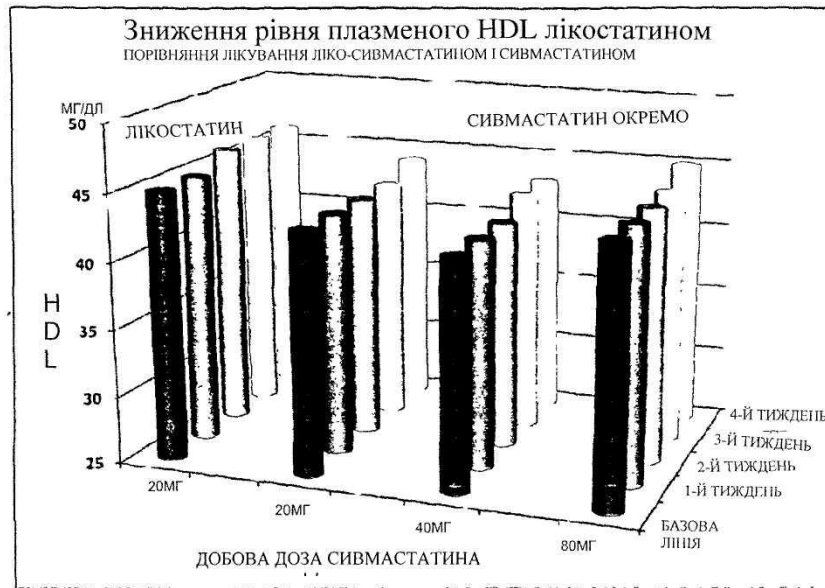
Фиг. 3

ФІГ. 4А

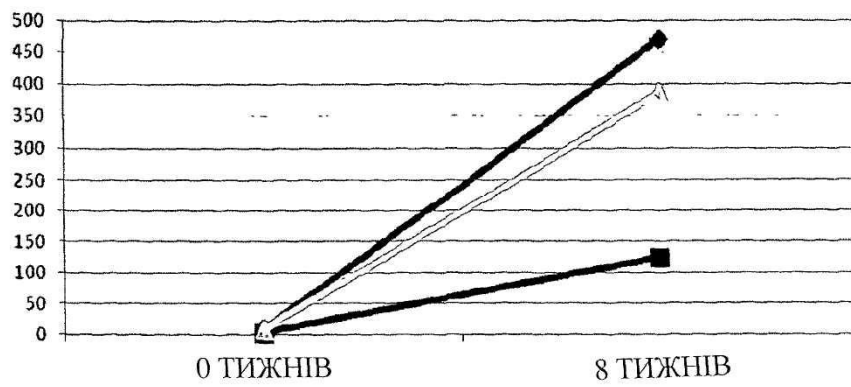


ФІГ. 4В





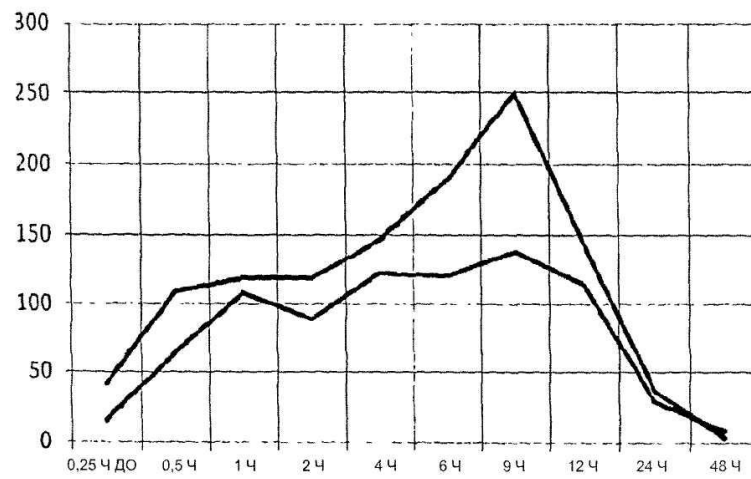
ФІГ. 4С



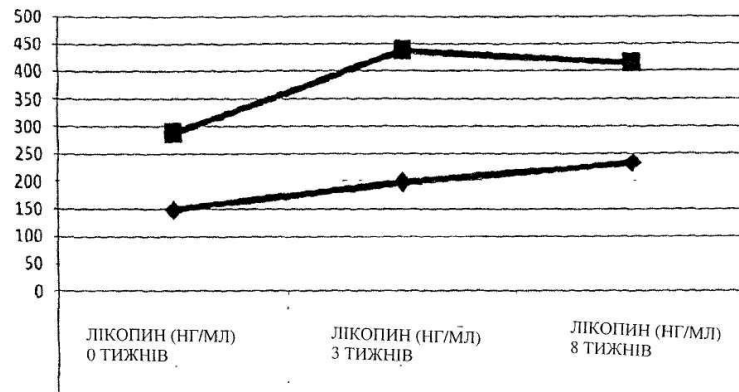
ФІГ. 5



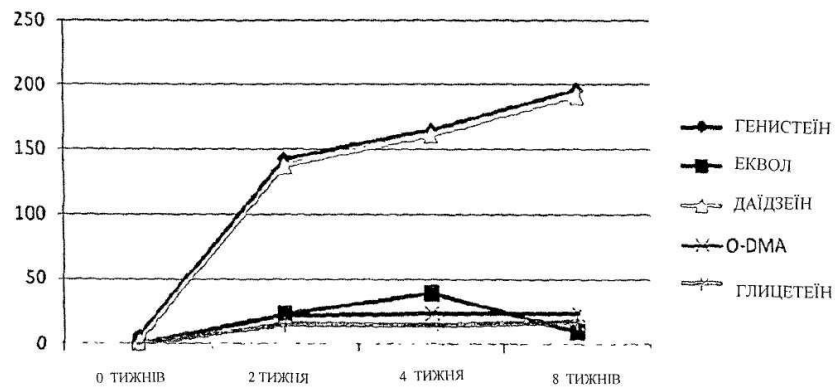
Фиг. 6



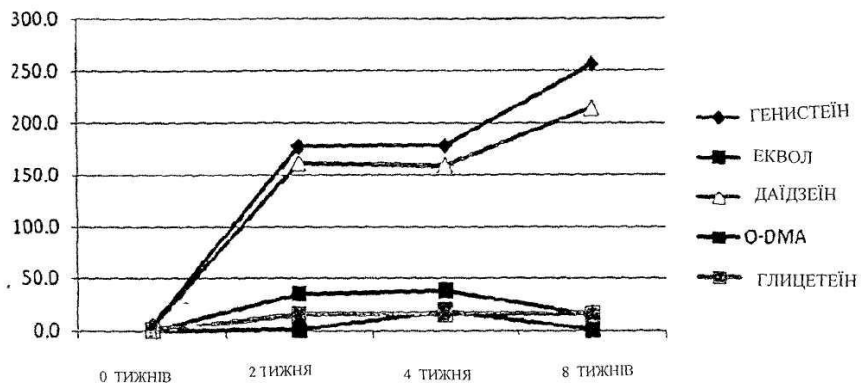
Фиг. 7



ФІГ. 8



ФІГ. 9



ФІГ. 10

Комп'ютерна верстка В. Мацело

Міністерство економічного розвитку і торгівлі України, вул. М. Грушевського, 12/2, м. Київ, 01008, Україна

ДП "Український інститут інтелектуальної власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601