



УКРАЇНА

(19) UA (11) 83165 (13) C2

(51) МПК (2006)

A61K 36/28 (2008.01)

A61K 125/00 (2008.01)

A61P 3/00

A61P 5/00

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІОПИС
ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) СПОСІБ ОДЕРЖАННЯ ЛІКУВАЛЬНО-ПРОФІЛАКТИЧНОГО ПРЕПАРАТУ "ІНУЛІТ" З ІНУЛІНВІСНОЇ СИРОВИНИ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ І ПРОФІЛАКТИКИ ЗАХВОРЮВАНЬ ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ, АУТОІМУННОГО ТИРЕОЇДИТУ ТА РАНЬОГО АТЕРОСКЛЕРОЗУ ДІАБЕТИЧНОГО ПОХОДЖЕННЯ

1

(21) а200707636

(22) 06.07.2007

(46) 10.06.2008, Бюл. № 11, 2008 р.

(72) ВАНЮРІХІНА ЛІЛІЯ ТРОХИМІВНА, UA

(73) ТОВАРИСТВО З ОБМЕЖЕНОЮ ВІДПОВІДАЛЬНІСТЮ "ІНУЛІТ", UA

(56) UA 48579 A, 15.08.2002.

RU 2157227, C2 10.10.2000.

RU 2169002, C2 20.06.2001.

RU 2144827, C1 27.01.2000.

RU 2132199, C1 27.06.1999.

RU 2105563, C1 27.02.1998.

RU 2121848, C1 20.11.1998.

RU 2175239, C2 27.10.2001.

UA 40050 A, 16.07.2001.

(57) 1. Спосіб одержання лікувально-профілактичного препарату з інулінвмісної сировини для лікування і профілактики захворювань

2

цукрового діабету, аутоімунного тиреоїдиту та раннього атеросклерозу діабетичного походження, що передбачає екстрагування подрібненої інулінвмісної сировини, відділення екстракту від екстрагента та його сушіння, причому екстрагування здійснюють водою при температурі 80°-98°С протягом 15-30 хвилин при співвідношенні сировина : вода 1:(2-9), який відрізняється тим, що сушіння екстракту здійснюють при температурі 70°-95°С до залишкової вологості 3-5%, після чого одержаний цільовий продукт змішують з β-каротином у співвідношенні 0,05-5г на 100г препарату.

2. Спосіб одержання лікувально-профілактичного препарату за п. 1, який відрізняється тим, що як інулінвмісну сировину використовують бульбу ієрусалимського артишоку.

Винахід відноситься до біотехнології та медицини, зокрема до технології одержання лікувально-профілактичних препаратів із сировини рослинного походження, а саме до способів одержання біологічно-активної композиції з інулінвмісної сировини, активною субстанцією якої є природний полімер фруктози - інулін, призначеного для лікування і профілактики цим препаратом порушень метаболічних процесів в організмі, а саме захворювань щитоподібної залози, цукрового діабету, аутоімунного тиреоїдиту та раннього атеросклерозу.

Відомі способи одержання біологічно активної засобу з інулінвмісної сировини - топінамбура [1; 2; 3], який включає екстрагування подрібненої бульби топінамбура, відділення екстракту від твердої фази, виділення від екстрагента цільового продукту та його сушіння, причому екстрагування

здійснюють гарячим розчином хлористого натрію у воді.

Недоліком цих способів, які передбачають використання у якості екстрагенту сольового розчину є те, що при цьому екстрагуються усі вуглеводні складові, внаслідок чого у кінцевому продукті зменшується дольова частина поліфруктана - інуліну.

Відомі також способи одержання біологічно активної засобу з інулінвмісної сировини, які в якості екстрагента використовують оцтову [4] або лимонну [5] кислоту.

Недоліком цих способів, які застосовують для екстрагування кислотний розчин є одержання у вихідному продукті високого вмісту низькомолекулярного інуліну, який екстрагується при pH > 7,0.

За найбільшою кількістю схожих ознак та результатом, що досягається при їх використанні, у якості прототипу способу одержання біологічно активної засобу з інулінвмісної сировини, який

(13) C2

(11) 83165

(19) UA

заявляється, вибраний спосіб (6), що передбачає екстрагування подрібненої бульби топінамбура гарячою водою, відділення екстракту від екстрагенту та його сушіння. Перед подрібненням здійснюють миття бульби з барботуванням води повітрям та наступне її обпарювання паром 0,3-0,9МПа протягом 1,5-2 хвилин. Екстрагування водою здійснюють при температурі 80°-100°С протягом 15 - 30 хвилин при співвідношенні сировина : вода 1:(2-9). Одержаний таким чином концентрат охолоджують до температури 10°-18°С та відділяють екстракт від екстрагенту центрифугуванням. Сушіння екстракту здійснюють при температурі 35°-40°С до остаточної вологості 3-7%.

Недоліком відомого способу є значна тривалість технологічного процесу сушіння (більше 60 хвилин), внаслідок чого зменшується біологічна цінність цільового продукту (активність ферментів, амінокислот, вітамінів). Одержаний таким способом лікувально-профілактичний препарат недостатньо ефективний для лікування захворювань, пов'язаних з порушенням порушень метаболічних процесів в організмі.

Задачу, поставленою в основу винаходу є розробка способу одержання ефективного лікувально-профілактичного препарату з інулінвмістної сировини, призначеного для лікування і профілактики захворювань цукрового діабету, аутоімунного тиреоїдиту та раннього атеросклерозу, а також інших хвороб, пов'язаних з порушеннями метаболічних процесів в організмі.

Задача, що покладена вирішується тим, що у способі одержання лікувально-профілактичного препарату з інулінвмістної сировини, призначеного для лікування і профілактики захворювань цукрового діабету, аутоімунного тиреоїдиту та раннього атеросклерозу, який передбачає екстрагування подрібненої інулінвмістної сировини, відділення екстракту від екстрагенту та його сушіння, причому екстрагування здійснюють водою при температурі 80°-98°С протягом 15-30 хвилин при співвідношенні сировина : вода 1:(2-9), відповідно до пропонованого винаходу сушіння екстракту здійснюють при температурі 70°-95°С до залишкової вологості 3-5%, після чого одержаний цільовий продукт змішують з β - каротином у вигляді порошку в співвідношенні 0,05-5г на 100г препарату.

В патентній і науковій літературі невідомі технічні рішення, які містять ознаки, аналогічні тим, що заявляються, тобто пропонований спосіб відповідає критерію "новизна". Також встановлено, що використання запропонованого способу дозволяє одержати більш ефективну біологічно активну субстанцію та лікувально-профілактичний засіб, тобто пропозиція відповідає критерію "винахідницький рівень".

Суть заявленого способу одержання лікувально-профілактичного препарату полягає у підвищенні температури сушіння інулінвмістного компонента у порівнянні з прототипом майже вдвічі та, відповідно, значному зменшенні терміну сушіння цього цільового продукту (більше, ніж втричі, тобто протягом 15-20 хвилин), внаслідок чого забезпечується найбільш повне збереження біологічно активних речовин у препараті, а змішування інулінвмі-

стного компонента з β - каротином у співвідношенні 0,05-10г на 100г препарату значно підвищує адаптогенні та імуностимулюючі властивості засобу. Висока антиоксидантна активність β - каротину в організмі виявлена при різних патологічних станах, які характеризуються різким посиленням перекисного окислення ліпідів. Встановлений різносторонній стимулюючий вплив β - каротину на функцію імунної системи. У людей спостерігається пряма залежність між споживанням β - каротину, його концентрацією і кількістю Т-хелперів у крові, підвищення цитоксичної активності природних кілерів. Стимулюючий вплив β - каротину на проліферацію лімфоцитів обумовлений специфічною дією каротиноїдів, не пов'язаною з їх про вітамінною активністю. Встановлено також, що використання β - каротину на макромолекулярному носії, яким є інулінвмістний компонент дозволяє збільшити час його знаходження в організмі та, як наслідок, ефективність його синергічної дії з цим компонентом. Встановлене також найбільш прийнятне співвідношення лівмістного компоненту: 0,05-5г на 100г препарату. Зменшення верхньої межі залишкової вологості інулінвмістного компонента до 5% робить препарат менш гігроскопічним, що, як наслідок, підвищує термін його зберігання. Тому ці ознаки способу, що заявляється, є суттєвими. У якості інулінвмістної сировини може бути використані клубні ієрусалимського артишоку (топінамбуру), клубні жоржини, а також корені цикорію, омани високого, інули Ройляні.

Винахід ілюструється в прикладах реалізації способу і прояву біологічної активності засобу.

Приклад 1. Бульбу ієрусалимського артишоку з вихідною вологістю 65-85% то ТУ 9731-001-11866470 подають на мийну машину у пропорції 3800кг на 12000-13000л води питної по ДОСТ 2874-82 з барботуванням стислим повітрям для очищення від землі та сторонніх домішок. Після мийки та контролю якості відмивання на інспекційному стрічковому конвеєрі топінамбур подають на апарат парової очистки типу А9-КЛШ/30, де здійснюють обробку паром під тиском 0,9МПа протягом 1,5 хвилин. Очищену таким чином бульбу на конвеєрі підсушки (де здійснюють її підсушування від залишкової вологості поверхні) направляють до машини для різання коренеплодів Ш12-АРЦ та потім до подрібнювача, де пластинки бульби подрібнюють до часток розміром 1-5мм. Далі подрібнену сировину подають до реактора РСЕРН - 3,2-1-10, куди також надходить питна вода, де відбувається процес екстрагування при температурі 80°С протягом 30хв. при співвідношенні сировина : вода 1:2. Одержаний таким чином екстракт із твердим залишком подають на центрифугу марки ФМБ або ФІД, де здійснюють відділення твердої фази від екстракту. Екстракт охолоджують до температури 10°С та подають на центрифугу для відокремлення осаду від екстрагенту, після чого осад передають на сушіння при температурі 70°С до остаточної вологості 5% з використанням сушилки розпорошувальної дії з конвекційним тепловідведенням (наприклад, «Нира атомайзер» виробництва Німеччини). Вихід цільового продукту

(инулін - 75-80%, мікроелементи (цинк, залізо, магній, калій, селен, мідь, фосфор) - 4,0-5%, білки - 2-5%, фруктани - 4-6%, клітковина - 2,0-5,0%) складає близько 100кг. Одержаний компонент подрібнюють за допомогою дробарки до розміру частинок 0,4-0,5мм, після чого змішують з кристалічним β - каротином у пропорції 0,05г на 100г препарату.

Приклад 2.

У якості інулінвмісної сировини беруть корені цикорію, які миють аналогічно попередньому прикладу. Обробку коренів паром здійснюють під тиском пару 0,3МПа протягом 2 хвилин. Процес екстрагування здійснюють при температурі 98°C протягом 15хв. при співвідношенні сировина : вода 1:9. Далі екстракт охолоджують до температури 18°C та подають на центрифугу для відокремлення осаду від екстрагенту, після чого осад сушать при температурі 95°C до остаточної вологості 3%. Одержаний компонент подрібнюють за допомогою дробарки до розміру частинок 0,4-0,5мм, після чого змішують з кристалічним β - каротином у пропорції 5г на 100г препарату.

Біологічна активність засобу «Інуліт» перевірена в експериментах та при проведенні клінічної апробації.

1. Лікувально-профілактична дія біологічно активного засобу з топінамбура «Інуліт» на ліпідний та вуглеводневий обмін при захворюваннях цукрового діабету (ЦД) I - II типу та раннього атеросклерозу. Клінічні випробування проводилися на 64 хворих цукрового діабету I - II типу у стадії субкомпенсації. Всі спостережувані хворі отримували «Інуліт» натщесерце в кількості 8г. у добу. Тривалість спостереження складала три тижні, вік хворих 25-65 років, оскільки на це захворювання страждають переважно особи 25-65 років. Тривалість захворювання від одного року до 7-й років. До початку апробації хворі знаходилися на загальноприйнятій схемі лікування, проте по завершенню курсу, у більшості хворих ЦД II типу стала наростати гікемія і глюкозурія. У 7-й хворих відмічена сульфамілідна резистентність. Ці клінічні спостереження послужили підставою для введення в прийнятну схему лікування хворих цукровим діабетом II типу інулінвмістний фітопрепарат «Інуліт». Результати досліджень надані в табл. 1 та 2.

Табл. 1

Показники глікемії і глюкозурії у хворих ЦД II типу після прийому препарату «Інуліт» (р - критерій достовірності показників)

Група обстежуваних хворих	Глікемія, моль/л натщесерце, через годину		Глюкозурія, доба/г
ЦД II тип до лікування	15,9±2,5	17,3±2,6	17±2,1
Після 7 днів прийому препарату «Інуліт»	11,6±0,6 p<0,1	14,2±0,4 p<0,1	12,2±3,1 p<0,01
Після 14 днів прийому	10,9±1,7 p<0,01	13,6±2,7 p<0,01	5,9±2,5 p<0,01
Після 21 дня прийому	7,1±0,6 p<0,001	8,7±2,2 p<0,001	відсутня

Як вбачається з табл. 1, у хворих ЦД II типу спостерігалася достовірне зниження глікемії (p<0,001) як натщесерце, так і через 1 годину після прийому їжі. У цих же хворих відмічено значне зниження глюкозурії (p<0,001) після 14 днів прийому препарату «Інуліт». Сім хворих даної групи до прийому препарату мали надмірну вагу, яка перевищувала нормальну на 21-25%. Після прийому препарату у цих хворих відзначали зниження ваги, у трьох хворих вага тіла нормалізувалася. У всіх хворих нормалізувалася діяльність шлунково-кишкового тракту вже на 5-7 добу прийому препарату «Інуліт». В ході лікування хворих з сульфамілідною резистентністю (7 чоловік), у трьох пацієнтів був відмінений інсулін, у 4-х понижена доза

інсуліну на 47%. При цьому глікемія коливалася в межах від 7,6 до 8,7ммоль/л натщесерце, що свідчило про можливість подальшого зниження дози інсуліну у цих хворих. У ряді випадків вдалося відмінити звичайну цукрознижувальну терапію (манініл та ін.), або понизити добову дозу препарату удвічі. Компенсація вуглеводного обміну наступила з поліпшенням жирового обміну. До прийому препарату «Інуліт» у 92% хворих спостерігалася гіперліпідемія, яка розвивається повторно, як наслідок метаболічних порушень.

У таблиці 2 представлені дані ліпідного обміну у хворих ЦД I типу після прийому препарату «Інуліт».

Табл. 2

Групи обстежуваних	Холестерин, ммоль/ л	Тригліцериди, ммоль / л	ЛПНЩ, ммоль/ л	ЛПВЩ, ммоль/ л
ЦД II типу до прийому препарату	6,55±1,20	2,05±0,010	3,02±0,050	1,75±0,040
Після двотижневого лікування	3,41±0,009 p<0,01	1,22±0,02 p<0,1	1,98±0,008 p<0,01	2,83±0,20 p>0,5

Продовження табл.2

Після лікування 1 місяць	2,98±0,009 p<0,01	1,01±0,003 p<0,1	1,82±0,030 p<0,01	3,12±0,004 p<0,01
--------------------------	----------------------	---------------------	----------------------	----------------------

Як видно з наданих результатів, вже після 2-х тижневого прийому препарату відмічено достовірне зниження холестерину, тригліцеридів і ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ), а також значне підвищення ліпопротеїдів високої щільності (ЛПВЩ). Через 30 днів після прийому препарату продовжувалося зниження рівня тригліцеридів, холестерину і ЛПНЩ до субнормальних показників, а також фіксувалося значне підвищення ЛПВЩ, що свідчить про виняткову ефективність препарату, яка виявилася у відновленні жирового обміну у хворих ЦД I типу і зниженні чинників ризику атеросклерозу. Таким чином, в ході клінічного обстеження хворих ЦД I типу були виявлені зміни ліпідного обміну, характерні для атеросклерозу, які є чинником ризику виникнення різних серцево-судинних уражень у хворих ЦД. З атерогенних ліпопротеїдів найбільше клінічне значення мають ліпопротеїди низької щільності (ЛПНЩ), до складу яких входить більше 2/3 всього холестерину (ХС) крові. До інших атерогенних ліпідів відносяться тригліцериди, велика частина яких міститься в ліпопротеїдах дуже низької щільності. Ліпопротеїди високої щільності скоріш за все володіють ан-

тиатерогенними властивостями, оскільки у ряді досліджень виявлений достовірний негативний зв'язок між вмістом у крові ХС і ЛПВЩ та ризиком розвитку коронарного атеросклерозу, поширеністю ішемічною хворобою серця в популяції.

Основною причиною інвалідності хворих цукровим діабетом I типу є кардіологічна патологія, атеросклероз. Одним з головних факторів розвитку атеросклерозу та кардіологічної патології даних пацієнтів є порушення метаболізму вуглеводів і ліпідів, що контролюється системою протеолізу (протеази + інгібітори). З метою вивчення лікувальної дії препарату «Інуліт» при ранньому атеросклерозі була обстежена група із 65 хворих від 20 до 55 років (80% жінки та 20% чоловіки). I група - хворі цукровим діабетом I типу з кардіологічною патологією, стенокардією напруги і раннім атеросклерозом, II група хворих - цукровий діабет I типу, ранній атеросклероз, ішемічна хвороба серця середньої та легкої тяжкості. Ці дві групи знаходились на стандартному лікуванні. III - IV - групи хворих аналогічні I та II групам, але які одержували додатково препарат «Інуліт» в дозі 5-10г протягом 3-х місяців.

Табл. 3

	Холестерин ммоль/л	ЛПНЩ, ммоль/л	Тригліцерин ммоль/л	ЛПВЩ, ммоль/л	Індекс атерогенності
I група	5,47±0,22	3,35±0,21	1,63±0,18	1,43±0,08	3,21±0,33
II група	5,81±0,23	3,19±0,19	2,13±0,33	1,38±0,09	3,64±0,29
III група	4,54±0,99	2,18±0,24	1,18±0,55	1,38±0,06	2,24±0,08
IV група	3,61±0,14	2,20±0,29	1,96±0,21	1,21±0,21	2,16±0,98

Висновки: у хворих цукровим діабетом I типу з кардіологічною патологією знижувались основні фактори ризику кардіологічної патології та фактори атерогенності.

Система протеолізу у хворих з кардіологічною патологією і раннім атеросклерозом до лікування та після прийому препарату «Інулін» протягом 3-х місяців в дозі 5-10г на добу:

Табл. 4

	Глікемія ммоль/л	ППА ммоль/год	α_1 АТ, г/л	α_2 МГ, г/л
Донори	4,71±0,25	2,8±0,21	2,41±0,18	2,02±0,11
I група	12,6±0,47	6,4±0,46	2,41±0,25	5,24±0,15
II група	8,4±0,51	5,55±0,18	2,74±0,28	5,62±0,24
III група	5,45±0,22	3,97±0,17	2,35±0,16	3,9±0,14
IV група	6,0±0,08	3,01±0,24	1,98±0,31	1,98±0,08

Висновки: у хворих з кардіологічною патологією нормалізується система протеолізу, що контролює аутоімунні процеси та згортальну систему крові і фібриноліз.

2. Лікувально-профілактичні властивості препарату «Інуліт» при лікуванні аутоімунних ендокринних захворюваннях - аутоімунному тиреоїдиті.

Показники системи протеолізу при аутоімунному тиреоїдиті після застосування препарату «Інуліт» у дозі 10мг на добу протягом 3-х місяців.

Табл. 5

	Добова доза L - тироксину, мкг/доб.	T ₄ -вільний тироксин, мкг/100мл	ТТГ, мкг/100мл	ППА, ммоль/л	α_1 АТ, г/л	α_2 МГ, г/л
Донори	-	11,5-23,0	0,17-4,05	1,8±0,21	2,41±0,18	2,02±0,11
Хворі аутоімунним тиреоїдитом після стандартного лікування	100-150	35,0-45,0	10,4-11,5	9,6±0,38	3,7±0,8	3,97±0,25
Хворі аутоімунним тиреоїдитом після лікування Інулітом	25	7,64-9,01	4,07-4,09	3,01±0,04	3,36±0,02	2,55±0,18

ТТГ - тиреотропний гормон; ППА - питома протеолітична активність крові; (α_1 АТ - антитрипсин; α_2 МГ - макроглобулін - основні інгібітори крові. Як вбачається з табл. 3, при аутоїмунному тиреоїдиті після прийому препарату Інулін знижаються дози L-тироксину, (в окремих випадках до повної відміни дози), нормалізуються рівні тиреоїдних гормонів. Відновлюються показники протеолізу, що контролюють імунологічні показники крові.

Назва препарату «Інуліт» заявлена у якості торговельної марки. Спосіб, що заявляється, простий у реалізації і в даний час починає використовуватися для проведення лікувально-профілактичних заходів як складова частина схеми застосування парафармацевтичного засобу, що рекомендується.

Джерела інформації:

1. Патент Російської Федерації на винахід «Способ получения инулина и других фруктаносодержащих продуктов из топинамбура и другого инулинсодержащего сырья» №2175239, кл. А61К 35/78, публ. 27.10.2001р.

2. Патент Російської Федерації на винахід «Способ получения лечебно-профилактического

средства из топинамбура, обладающего биологически активным действием на организм» №2132199, кл. А61К 35/78, публ. 27.06.1999р.

3. Патент Російської Федерації на винахід «Способ получения лечебно-профилактического средства из топинамбура, обладающего антистрессорной, адаптогенной, иммуностимулирующей, антиоксической, мембранстабилизирующей, антиоксидантной видами биологической активности» №2105563, кл. А61К 35/78, публ. 27.02.1998р.

4. Патент Російської Федерації на винахід «Способ получения инулина» №2121848, кл. А61К 35/78, публ. 20.11.1998р.

5. Патент Російської Федерації на винахід «Способ получения инулинпектинового концентрата в порошке для медицинских и пищевых целей из свежего сырья» №2144827, кл. А61К 35/78, публ. 27.01.2000р.

6. Декларативний патент на винахід «Способ одержання лікувально-профілактичного засобу «ІНУЛОНГ» з топинамбура та спосіб лікування й профілактики цим засобом цукрового діабету і його ускладнень» №46500, кл. А61К35/78, публ. 15.05.2002р., бюл. №5.