

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **046982**

(13) **B1**

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ**

(45) Дата публикации и выдачи патента
2024.05.17

(21) Номер заявки
202190761

(22) Дата подачи заявки
2018.10.19

(51) Int. Cl. **A61K 9/08** (2006.01)
A61K 31/7004 (2006.01)
G01N 33/66 (2006.01)

(54) **ПЕРОРАЛЬНАЯ КОМПОЗИЦИЯ ГАЛАКТОЗЫ И ЕЕ ПРИМЕНЕНИЕ**

(43) **2021.08.03**

(86) **PCT/CN2018/111079**

(87) **WO 2020/077632 2020.04.23**

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
**АВАЛОН ХЕПАПОК ЛИМИТЕД
(CN)**

(72) Изобретатель:
**Ху Оливер Йоа-Пу, Ян Пин, Хсионг
Чэн-Хуэй (CN)**

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

(56) **US-B1-6544954
WO-A1-2006060936**

(57) В изобретении предусматривается пероральная композиция галактозы, имеющая галактозу, антиоксидант и буфер. Пероральная композиция галактозы содержит 1-80 мас.% галактозы. Антиоксидант выбран из витамина А, витамина С, витамина Е, этилендиаминтетрауксусной кислоты (EDTA), бисульфита натрия, флавоноидов, полифенолов, диэтилентриаминпентауксусной кислоты (DTPA) и NTA-нитрилоуксусной кислоты (NTA). Буфер выбран из буфера на основе аскорбиновой кислоты, цитратного буфера, фосфатного буфера, ацетатного буфера, карбонатного буфера и триэтаноламинового буфера. Пероральная композиция галактозы может использоваться для определения индивидуальной способности метаболизировать галактозу для оценки функции печени.

B1

046982

046982

B1

Область изобретения

Настоящее изобретение относится к пероральному составу галактозы, который может быть использован для определения концентрации галактозы в крови.

Уровень техники, к которому относится изобретение

Галактоза представляет собой эпитер глюкозы и один из основных компонентов лактозы. Галактоза метаболизируется в организме в основном печенью и может конвертироваться в глюкозу или, в свою очередь, может участвовать в синтезе гликогена, хранящегося в печени. Поскольку заболевания печени оказывают значительный эффект на метаболизм галактозы, максимальную способность элиминации галактозы (GEC) и однократную концентрацию галактозы (GSP) в крови можно использовать в качестве индикаторов клинического количественного показателя функции печени.

Определение GEC можно проводить в качестве теста количественного показателя функции печени годами. Однако тесты GEC требуют некоторого количества образцов крови для построения стандартной кривой, что является трудным при клиническом применении. Существует множество исследований с использованием GSP для оценки функции печени человека. Функция печени включает статус печеночно-кровотока, статус печеночных ферментов или метаболическую способность галактозы.

Tang H.S. и Hu O.Y.P. (Digestion 1992; 52: 222-231) продемонстрировали, что различные заболевания печени, такие как хронический гепатит, цирроз печени и рак печени, можно точно идентифицировать способом GSP. Также способ GSP можно использовать для оценки остаточной функции печени. Способ GSP рекомендуется в соответствии со стандартами Управления по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (FDA) США, и показано, что он является чрезвычайно простым и надежным способом для оценки остаточной функции печени, который был подтвержден при распространенных заболеваниях печени у людей. Более того, GSP стал одним из способов, рекомендованных для применения для тестирования функции печени в Guidance for Industry, опубликованном FDA.

В прошлом концентрацию галактозы в крови у индивидуума измеряли через 60 мин после быстрой внутривенной инъекции 0,5 г/кг галактозы в течение трех минут натощак с получением величины GSP (в мкг/мл). Однако внутривенная инъекция является инвазивной, что приводит к психологическому стрессу у индивидуума и вызывает повреждение тканей, боль или потенциальные осложнения. В частности, требуется множество попыток для проведения успешной инъекции у детей начальной школы и дошкольного возраста, которые неспособны к взаимодействию и имеют более тонкие кровеносные сосуды.

Таким образом, то, как создать неинвазивный состав галактозы, который можно вводить перорально индивидуумам и точно определять способом GSP, стало важным вопросом, который решается с помощью настоящего изобретения.

Сущность изобретения

Целью настоящего изобретения является предоставление пероральной композиции галактозы, содержащей галактозу, буфер и антиоксидант, где диапазон величин pH в указанной пероральной композиции составляет от 2,0 до 10,0, и где указанная галактоза включает D-(+)-галактозу, L-(-)-галактозу, стабильный изотоп галактозы, кольцо галактозы или производные галактозы.

Для достижения описанной выше цели в соответствии с настоящим изобретением, указанный антиоксидант выбран из группы, состоящей из витамина А, витамина С, витамина Е, бисульфита натрия, полифенолов, этилендиаминтетрауксусной кислоты (EDTA), диэтилентриаминпентауксусной кислоты (DTPA), флавоноидов и NTA-нитрилтриуксусной кислоты (NTA).

Для достижения указанной выше цели в соответствии с настоящим изобретением указанный буфер выбран из группы, включающей по меньшей мере один из буфера на основе аскорбиновой кислоты, цитратного буфера, фосфатного буфера, ацетатного буфера, карбонатного буфера и триэтаноламинового буфера.

Для достижения указанной выше цели в соответствии с настоящим изобретением указанный диапазон величин pH указанной пероральной композиции галактозы составляет от 3,0 до 6,0.

Для достижения указанной выше цели в соответствии с настоящим изобретением указанная пероральная композиция галактозы представляет собой пищевую композицию и/или фармацевтическую композицию.

Для достижения указанной выше цели в соответствии с настоящим изобретением указанная пероральная композиция галактозы дополнительно включает по меньшей мере одно из эмульгатора, красителя, вкусовых добавок, подсластителя, консервантов, эксципиентов, сухих разбавителей, стабилизаторов и диспергирующих агентов.

Для достижения указанной выше цели в соответствии с настоящим изобретением указанный подсластитель выбран из группы, включающей по меньшей мере одно из D-сорбита, 70% раствора D-сорбита, D-ксилита, глицирризина, глицирризината тринатрия, D-маннита, сахараина, сахараина натрия, цикламата натрия, цикламата кальция, аспартама, стевииолового гликозида, экстракта из корня солодки, ацесульфамата калия, аммонизированного глицирризина, глицирризината моноаммония, мальтита, мальтитного сиропа (гидрогенизированный глюкозный сироп), изомальта (гидрогенизированная палатиноза), лактита, моноглюкурозилглицирретовой кислоты, тауматина, эритрита, сукралозы и неотама.

Для достижения указанной выше цели в соответствии с настоящим изобретением указанная специя

выбрана из группы, включающей по меньшей мере одно из вишни, лимона, лайма, мандарина, апельсина, тангерина, мяты, клубники, банана, карамели, лакрицы, страстоцвета, персика, малины, тутти-фрутти, грейпфрута, ванили, сливок, шоколада и винограда.

Другой целью настоящего изобретения является предоставление типа пероральной композиции галактозы, упомянутого выше, для получения средства для определения статуса печеночного кровотока, статуса печеночных ферментов и способности метаболизировать галактозу.

Для достижения указанной выше цели в соответствии с настоящим изобретением каждая пероральная доза пероральной композиции галактозы находится в диапазоне от 0,01 г/кг до 5 г/кг.

Другой целью настоящего изобретения является предоставление композиции галактозы, содержащей галактозу, буфер и антиоксидант; где диапазон величин pH указанной композиции галактозы находится в диапазоне от 2,0 до 10,0; где указанная композиция галактозы сохраняет первоначальный цвет в условиях высокой температуры; где указанная галактоза включает по меньшей мере одно из D-(+)-галактозы, L-(-)-галактозы, галактозы со стабильными изотопами, кольцевой галактозы и производных галактозы.

Для достижения указанной выше цели в соответствии с настоящим изобретением указанная высокая температура представляет собой температуру от 80°C до 250°C.

Для достижения указанной выше цели в соответствии с настоящим изобретением указанная композиция галактозы представляет собой пищевой подсластитель для больных диабетом.

Для достижения указанной выше цели в соответствии с настоящим изобретением указанная композиция галактозы может быть добавлена в продукт питания, питательное вещество и молочную смесь.

Другой целью в соответствии с настоящим изобретением является тип композиции галактозы, упомянутой выше, для получения средства для определения статуса печеночного кровотока, статуса печеночных ферментов и способности метаболизировать галактозу.

Для достижения указанной выше цели в соответствии с настоящим изобретением каждая доза композиции галактозы находится в диапазоне от 0,01 г/кг до 5 г/кг.

Краткое описание чертежей

На фиг. 1 представлены результаты тестирования для пероральных продуктов раствора галактозы.

На фиг. 2 представлено изображение относительного распределения для результатов GSP при внутривенной инъекции галактозы и результатов OGSP при пероральном введении галактозы.

На фиг. 3 представлено изображение распределения для результатов OGSP при пероральном введении галактозы для индивидуумов с нормальной, умеренно нарушенной и сильно нарушенной функцией печени.

На фиг. 4 представлена корреляция между результатами OGSP при пероральном введении галактозы и циррозом.

На фиг. 5 представлена корреляция между результатами GSP при внутривенной инъекции галактозы и циррозом.

На фиг. 6 представлена корреляция между результатами OGSP при пероральном введении галактозы и оценочной системой для заболевания печени терминальной стадии.

На фиг. 7 представлена корреляция между результатами GSP при внутривенной инъекции галактозы и оценочной системой для заболевания печени терминальной стадии.

На фиг. 8 представлено изменение OGSP в различные моменты времени после перорального введения галактозы животным с неалкогольным стеатогепатитом (NASH).

Подробное описание предпочтительных вариантов осуществления

Настоящее изобретение иллюстративно демонстрируется, но не ограничивается, следующими вариантами осуществления.

В рамках настоящего изобретения добавляют различные типы и концентрации буфера и антиоксидантов для коррекции перорального раствора галактозы в соответствии с различными величинами pH, а затем проводят испытания стабильности для обеспечения хорошего перорального состава галактозы.

Настоящее изобретение относится к галактозе по настоящему изобретению, включающей по меньшей мере одну из D-(+)-галактозы, L-(-)-галактозы и галактозы со стабильными изотопами.

Настоящее изобретение относится к антиоксиданту по настоящему изобретению, включающему по меньшей мере один из витамина С и/или бисульфита натрия, витамина А, витамина Е, этилендиаминтетрауксусной кислоты (EDTA), диэтилентриаминпентауксусной кислоты (DTPA), флавоноидов, полифенолов и NTA-нитрилотриуксусной кислоты (NTA).

Настоящее изобретение относится к буферу по настоящему изобретению, включающему по меньшей мере один из цитратного буфера, фосфатного буфера, ацетатного буфера, карбонатного буфера, буфера на основе аскорбиновой кислоты и триэтанолламинового буфера.

Получение перорального раствора галактозы:

50 литров воды при 45°C нагнетают в бочку для распределения, а затем добавляют 155 г цитрата натрия и встряхивают до полного растворения. После доведения величины pH до 4,5±0,5 добавляют 500 г бисульфита натрия и встряхивают до полного растворения, и добавляют 40 кг D-галактозы и встряхивают до полного растворения, а затем добавляют 36 г цитрата натрия и встряхивают до полного рас-

творения. После доведения величины рН до $4,5 \pm 0,5$ проводят заполнение водой при 45°C до тех пор, пока объем всей смеси не достигнет 100 литров, затем перемешивают в течение 10 мин и фильтруют через фильтр с размером пор 0,22 мкм. После равномерного перемешивания смесь переливают в ряд стеклянных бутылок, каждая из которых имеет емкость 100 мл, затем проводят взятие образцов и сразу герметично закрывают. Наконечник бутылки помещают в емкость для пара высокого давления при 121°C ($1,2 \text{ кг/см}^2$). После стерилизации в течение 15 мин бутылки извлекают и проводят взятие образцов. В таблице 1 приведены результаты испытаний долговременной стабильности для перорального раствора галактозы. В ней показано, что состав обладает хорошей стабильностью после хранения в течение 37-148 месяцев.

Таблица 1

	Длительность хранения (месяцы)					
	37	60	65	88	126	148
Состояние	Годное	Годное	Годное	Годное	Годное	Годное
Значение рН	3,8	3,8	3,5	3,6	3,8	3,9
Мутность	(-)	(-)	(-)	-	(-)	-
Ингредиент (%)	100 ± 5	98,1	103 ± 8	98,8	102 ± 1	99,3
5-гидроксиметилфурфурол	-	0,07	-	0,08	-	0,06

(-) Указывает на отсутствие роста бактерий и грибов;
- указывает на отсутствие обнаружения.

Содержание галактозы составляет 1%-80%. Способ состоит в придании галактозе формы 1%-80% растворов при высокой температуре, а затем разбавления их до содержания буфера 4%-40% от общей массы. Способ не включает добавление буфера или буфер добавляют до общей массы 0,001%-5%. Способ не включает добавление антиоксиданта или антиоксидант добавляют до общей массы 0,001%-5%. Соответствующий пероральный состав раствора можно получать посредством выбора буфера и антиоксиданта и добавления следующих ингредиентов в следующем количестве: антиоксидант - 0,001 М-1 М бисульфит натрия и/или витамин С, витамин А, витамин Е, флавоноиды, этилендиаминтетрауксусная кислота (EDTA), полифенолы, диэтилтриаминапентауксусная кислота (ДТРА) и/или NTA-нитрилоуксусная кислота (NTA); и/или буфер в виде одного из семи растворов, а именно 0,001 М-1 М цитратного буфера, фосфатного буфера, ацетатного буфера, карбонатного буфера, буфера на основе аскорбиновой кислоты и триэтаноламинового буфера с коррекцией величин рН до диапазона 4,0-9,0. Стабильный пероральный состав раствора может быть получен добавлением 0,01% цитратного буфера и 0,5% бисульфита натрия с рН 4,5.

В соответствии с пероральным раствором, полученным согласно указанному выше составу, концентрация галактозы составляет 400 мг/мл и его объем составляет 100 мл. Затем продукт в виде перорального раствора галактозы тестируют, и результаты представлены на фиг. 1. Исходя из результатов, представленных на фиг. 1, цвет, основные ингредиенты, значение рН, объем перорального раствора галактозы по настоящему изобретению соответствуют стандартной величине. В соответствии с нормативами USP-XXII издания, для перорального жидкого раствора декстрозы основным продуктом распада является 5-гидроксиметилфулфурол, и в соответствии с другими нормативами содержания родственных веществ, величина поглощения воды в качестве пустого контрольного раствора не должна превышать 0,25 в условиях концентрации декстрозы 1/250 г/мл при длине волны 284 нм. Содержание 5-гидроксиметилфурфурола в пероральном растворе галактозы по настоящему изобретению после хранения в течение длительного времени составляет только 0,02. Таким образом, согласно результатам на фиг. 1 и в табл. 1, пероральный раствор галактозы по настоящему изобретению может храниться в течение длительного времени и сохранять стабильность.

Вариант осуществления 1. Эффекты антиоксиданта и буфера на стабильность перорального раствора галактозы.

При получении перорального раствора галактозы концентрация галактозы составляет 4% и объем составляет 100 мл. В испытании стабильности согласно результатам, приведенным в табл. 2, все составы с добавлением витамина С (0,5М) в качестве антиоксиданта изменяют цвет перорального раствора после 168 ч в условиях 80°C . Однако, когда бисульфит натрия (0,1 М, 0,5 М) используют в качестве антиоксиданта и его значение рН доводят до 4,5, не происходит изменения цвета после помещения состава в условия 80°C в течение 168 ч.

Таблица 2

Состав	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
рН раствора	7,35	7,35	4,5	4,5	7,35	7,35	4,5	4,5	7,35	4,5
Бисульфит(М)	0,5		0,5		0,1		0,1			
Витамин С(М)		0,5		0,5		0,1		0,1		
Цвет через 168 часов	**	*****		****	**	***		***	*	*

*: Отражает глубину цвета; чем больше "**", тем глубже цвет.

При получении перорального раствора галактозы концентрация галактозы составляет 4% и объем составляет 100 мл. В испытании стабильности пять различных буферов с концентрацией каждого 0,01 М и антиоксидантов добавляют, соответственно, при составлении, где буфер выбран из группы, включающей цитратный буфер, фосфатный буфер, ацетатный буфер, карбонатный буфер и триэтаноламиновый буфер, и антиоксидантами вновь являются бисульфит натрия и витамин С в концентрации 0,01 М. В соответствии с результатами, приведенными в табл. 3, все составы с добавлением витамина С в качестве антиоксиданта изменили цвет после 168 ч, таким образом, стабильность является низкой. Однако во всех составах с добавлением бисульфита натрия в качестве антиоксиданта, независимо от буфера, не происходило изменения в условиях величины рН 7,35 или 4,5. Посредством определения галактозы в составах 1-30 в условиях рН 4,5 с цитратным буфером и бисульфитом натрия в качестве антиоксиданта, стабильность является лучшей с точки зрения величины рН и изменения цвета.

Таблица 3

Состав	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30
Цитрат	✓	✓	✓	✓																
Фосфат					✓	✓	✓	✓												
Ацетат									✓	✓	✓	✓								
Карбонат													✓	✓	✓	✓				
Триэтаноламин																	✓	✓	✓	✓
рН	4,5		✓	✓			✓	✓			✓	✓			✓	✓		✓	✓	✓
	7,35	✓	✓			✓	✓			✓	✓		✓	✓			✓	✓		✓
Бисульфит 0,1 М		✓		✓				✓		✓	✓		✓	✓			✓	✓		✓
Витамин С 0,1 М		✓		✓			✓		✓	✓		✓	✓			✓	✓		✓	✓
Цвет через 168 часов		***		****		**		**		**		**		***		***		***		***

*: Обозначает глубину цвета; чем больше "**", тем глубже цвет; +: обозначает величину преципитации.

При получении перорального раствора галактозы концентрация галактозы составляет 4% и объем составляет 100 мл. В испытании стабильности пять различных буферов с концентрацией каждого 1 М и антиоксидантов добавляют, соответственно, при составлении, где буфер выбран из группы, включающей цитратный буфер, фосфатный буфер, ацетатный буфер, карбонатный буфер и триэтаноламиновый буфер, и антиоксидантами вновь являются бисульфит натрия и витамин С в концентрации 0,5 М. В соответствии с результатами, приведенными в таблице 4, все составы с добавлением 0,5 М витамина С в качестве антиоксиданта изменили цвет после 168 ч, таким образом, стабильность является низкой. Более того, для неполных составов, в которых в качестве антиоксиданта добавлен 0,5 М бисульфит натрия, происходило изменение цвета через 168 ч в условиях 80°C. Помимо этого, при хранении в 1 М карбонатном буфере в условиях величины рН 7,35 и в 1 М триэтаноламиновом буфере в условиях величины рН 4,5 в течение недели, происходило изменение цвета. Таким образом, известно, что стабильность состава снижается, когда концентрации бисульфита натрия и буфера возрастают вместе. Когда в оставшиеся четыре буфера в высокой концентрации, а именно цитратный буфер, фосфатный буфер, карбонатный буфер и триэтаноламиновый буфер, добавляют антиоксидант бисульфит натрия в высокой концентрации в условиях значения рН 4,5, они являются более стабильными, но лучшими в условиях цитратного буфера и ацетатного буфера. После хранения составов 31-50 в условиях 80°C в течение недели отсутствует преципитация.

Таблица 4

	31	32	33	34	35	36	37	38	39	40	41	42	43	44	45	46	47	48	49	50
Цитрат (М)	1	1	1	1																
Фосфат (М)					1	1	1	1												
Ацетат (М)									1	1	1	1								
Карбонат (М)													1	1	1	1				
Триэтаноламин (М)																	1	1	1	1
рН	4,5			✓	✓			✓	✓		✓	✓			✓	✓			✓	✓
	7,35	✓	✓			✓	✓			✓	✓		✓	✓			✓	✓		✓
Бисульфит (М)	0,5		0,5		0,5		0,5		0,5		0,5		0,5		0,5		0,5		0,5	
Витамин С (М)		0,5		0,5		0,5		0,5		0,5		0,5		0,5		0,5		0,5		0,5
Цвет после одной недели	*	*****		*****		*****		*****		*****		*****	**	*****		*****		*****	*	*****

*: Обозначает глубину цвета; чем их больше, тем глубже цвет.

Вариант осуществления 2. Эффекты значения рН на стабильность перорального раствора галактозы.

Испытания стабильности перорального раствора галактозы проводят со значениями рН в диапазоне от 5,02 до 8,52, где концентрация галактозы составляет 4%, объем составляет 100 мл, и отсутствуют ка-

кие-либо буферы и антиоксиданты. В соответствии с нормативами USP-XXII издания, для перорального жидкого раствора декстрозы основным продуктом распада является 5-гидроксиметилфулфузол, и в соответствии с другими нормативами содержания родственных веществ, величина поглощения воды в качестве пустого контрольного раствора не должна превышать 0,25 в условиях концентрации декстрозы 1/250 г/мл при длине волны 284 нм. Таким образом, соответствующая величина поглощения для перорального раствора галактозы в концентрации 4%, полученного в соответствии с изобретением, не должна превышать 2,5. В результате, обнаружено, что изменение состава является меньшим до и после стерилизации, когда величина рН составляет 4,5. Таким образом, известно, что в условиях низкого значения рН, стабильность является лучшей.

Вариант осуществления 3. Эффекты концентрации антиоксиданта на стабильность перорального раствора галактозы.

После определения стабильности перорального раствора галактозы, полученного с различными концентрациями антиоксиданта, может быть обнаружено, что, когда концентрация антиоксиданта возрастает, как величина рН, так и величина поглощения, имеют наименьшие изменения до и после стерилизации и стабильность в ситуации, когда добавляют антиоксидант, является лучшей, чем когда антиоксидант не добавляют. В 0,01 М цитратном буфере корректируют как величину рН перорального раствора, так и концентрацию антиоксиданта бисульфита натрия, и результаты указывают на то, что в кислых условиях и при концентрации антиоксиданта бисульфита натрия 1%, изменение как величины рН, так и величины поглощения, является наименьшим до и после стерилизации.

В 0,01 М фосфатном буфере корректируют как величину рН перорального раствора, так и концентрацию антиоксиданта бисульфита натрия. Результаты указывают на то, что в кислых условиях и при концентрации антиоксиданта бисульфита натрия 1%, как величина рН, так и величина поглощения имеют наименьшие изменения до и после стерилизации, и стабильность является лучшей. В 0,01 М ацетатном буфере корректируют как величину рН перорального раствора, так и концентрацию антиоксиданта бисульфита натрия, и результаты указывают на то, что в условиях концентрации антиоксиданта бисульфита натрия 1%, как величина рН, так и величина поглощения, имеют наименьшие изменения до и после стерилизации, и стабильность является лучшей. В 0,01 М триэтаноламиновом буфере, корректируют как величину рН перорального раствора, так и концентрацию антиоксиданта бисульфита натрия, и результаты указывают на то, что в условиях концентрации антиоксиданта бисульфита натрия 1%, как величина рН, так и величина поглощения имеют наименьшие изменения до и после стерилизации, и стабильность является лучшей.

В соответствии с наименьшим изменением величины рН и наименьшим изменением цвета раствора, может быть выбран оптимальный состав с цитратным буфером в качестве идеальной модельной системы. Кроме того, проводят исследование по повышению концентрации галактозы до 40%. В чистой воде желтый цвет раствора усиливается при повышении концентрации галактозы. В кислом цитратном буфере добавление различных концентраций бисульфита натрия имеет малый эффект на величину рН до и после стерилизации. Однако, когда концентрация бисульфита натрия превышает 0,5%, цвет перорального раствора не изменяется, и также могут быть достигнуты минимальные изменения величины поглощения. В щелочном цитратном буфере независимо от того, насколько высокой является концентрация добавляемого бисульфита натрия, цвет перорального раствора значительно изменяется после хранения в течение недели при 80°C.

Основные сахара, такие как сахароза или галактоза, изменяют цвет при повышенных температурах, составляющих приблизительно 80°C, и галактоза при высоких температурах изменяет цвет независимо от того, имеет ли она форму твердого вещества или раствора. Когда пероральный состав раствора галактозы помещают в условия хранения при 80°C или 121°C для стерилизации при высокой температуре, не происходит изменения цвета. Таким образом, пероральный состав раствора галактозы по настоящему изобретению можно использовать в качестве подсластителя при высокой температуре, например, при выпекании. Поскольку галактоза обладает сладким вкусом и калорийностью, но не влияет на уровень сахара в крови, она также может представлять собой пищевой подсластитель для больных диабетом или тех, кому необходимо контролировать уровень сахара в крови.

Далее проиллюстрировано исследование возможности применения перорального состава галактозы для определения концентрации галактозы в крови.

Условия исследования.

Критерии включения индивидуумов.

1. Мужчины или женщины в возрасте от 20 до 85.
2. Индивидуумы, которые согласны подписать согласие индивидуума и желают соблюдать все процедуры исследования.

Критерии исключения индивидуумов.

1. Пациенты, у которых была аллергическая реакция на галактозу и которые имеют галактоземия.
2. Индивидуумы, которым проводили полную или субтотальную гастрэктомию, которые имеют целиакию или которым проводили резекцию кишечника, и которые имеют другой медицинский анамнез.
3. Диабет.

4. Дети или нетрудоспособные индивидуумы.

5. Любые другие медицинские причины, сочтенные главным исследователем как подлежащие исключению из испытания.

Способы, методики исследования и связанные с ними тесты.

(1) Предварительный скрининг.

Должно быть подписано согласие индивидуума на перед скрининговым периодом и должен быть записан медицинский анамнез (включая анамнез медикаментозного лечения), чтобы помочь врачам-исследователям определить пригодность для включения в исследование перед применением используемого лекарственного средства и распределением на группы в исследовании.

(2) Начало исследования.

Каждому индивидууму проводят два дополнительных теста функции печени, т.е. GSP и OGSP, для каждого из которых проводится исследование на протяжении некоторого периода времени. Временной интервал между этими двумя тестами должен составлять по меньшей мере 12 ч. Индивидуум должен голодать в течение 6 ч перед тестированием.

Исследование OGSP: индивидуумы выпивают 1,25 мл раствора галактозы на кг массы тела (400 мг галактозы на 1 мл), т.е. 0,5 г галактозы на кг массы тела. После выпивания перорального раствора галактозы в течение 3-5 мин принимают по меньшей мере 20 мл воды. Через 60 мин после завершения перорального приема проводят взятие крови из пальцев в объеме 0,5 мл цельной крови для медленного капельного нанесения на тест-полоску для определения уровня галактозы, а затем исследование завершают.

Галактоза составляет от 1% до 80% от общего количества по массе, предпочтительно, от 4% до 40%, состав содержит от 0,001% до 5% буфера или не содержит буфера, и от 0,001% до 5% антиоксиданта или не содержит антиоксиданта. Антиоксидант в нем выбран из группы, включающей по меньшей мере один из витамина С и/или бисульфита натрия, витамина А, витамина Е, полифенолов, этилендиаминтетрауксусной кислоты (EDTA), диэтилентриаминпентауксусной кислоты (DTPA), флавоноидов и/или NTA-нитрилтриуксусной кислоты (NTA). Буфер выбран из группы, включающей по меньшей мере один из цитратного буфера, фосфатного буфера, ацетатного буфера, карбонатного буфера, буфера на основе аскорбиновой кислоты и триэтаноламинового буфера.

GSP: индивидуумам инъецируют 1,25 мл галактозы на кг массы тела (400 мг галактозы на 1 мл), т.е. 0,5 г галактозы на 1 кг массы тела. Инъекцию галактозы проводят в течение от 3 до 5 мин. Через 60 мин после завершения инъекции проводят взятие крови из пальцев в объеме 0,5 мл цельной крови для медленного капельного нанесения на тест-полоску для определения уровня галактозы, а затем исследование завершают.

Вариант осуществления 4. Результаты OGSP при пероральном введении галактозы и результаты GSP при внутривенной инъекции галактозы.

На фиг. 2 и 3 представлены изображения относительного распределения результатов GSP при внутривенной инъекции галактозы и результатов OGSP при пероральном введении галактозы для 127 индивидуумов (56 с нормальной функцией печени и 71 с нарушением функции печени). В соответствии с рекомендациями Digestion 1992; 52: 222-231 индивидуумов разделяли на 3 группы в соответствии с величинами GSP (GSP) для внутривенно введенной галактозы, где $GSP < 280$ мкг/мл определяют как индивидуумов с нормальной функцией печени, $280 < GSP < 480$ мкг/мл определяют как индивидуумов с умеренным нарушением функции печени, и $GSP > 480$ мкг/мл определяют как индивидуумов с тяжелым нарушением функции печени. В соответствии с результатами на фиг. 2 и 3, величина OGSP для перорального введения галактозы является более высокой, чем для внутривенного введения галактозы, и величина OGSP для перорального введения галактозы возрастает при возрастании тяжести нарушения функции печени, и OGSP и GSP имели положительную корреляцию. Индивидуумы в группе нормальной функции печени имеют OGSP при пероральном введении галактозы 318 ± 27 мкг/мл (среднее значение \pm стандартная ошибка SE), с минимумом 18 мкг/мл и максимумом 887 мкг/мл. Индивидуумы с мягким или умеренным нарушением функции печени имеют OGSP при пероральном введении галактозы 590 ± 40 мкг/мл (среднее значение \pm стандартная ошибка SE), с минимумом 294 мкг/мл и максимумом 1282 мкг/мл. Индивидуумы с тяжелым нарушением функции печени имеют OGSP при пероральном введении галактозы 777 ± 48 мкг/мл (среднее значение \pm стандартная ошибка SE), с минимумом 293 мкг/мл и максимумом 1499 мкг/мл. На фиг. 5 представлены результаты OGSP при пероральном введении галактозы и результаты GSP при внутривенной инъекции галактозы в трех группах индивидуумов. Как показывают результаты, величина OGSP при пероральном введении галактозы возрастает при возрастании тяжести нарушения функции печени. В частности, величина OGSP для перорального введения галактозы является более высокой, чем для внутривенного введения галактозы. В соответствии с результатами на фиг. 2, 3 и в таблице 5, может быть определено, что основной диапазон (среднее значение \pm 2 стандартных ошибки SE) для OGSP при пероральном введении галактозы для индивидуумов в группе с нормальной функцией печени составляет приблизительно от 264 до 372 мкг/мл, основной диапазон (среднее значение \pm 2 стандартных ошибки SE) для OGSP при пероральном введении галактозы для индивидуумов в группе с мяг-

ким или умеренным нарушением функции печени составляет приблизительно от 510 до 670 мкг/мл, и основной диапазон (среднее значение ± 2 стандартных ошибки SE) для OGSP при пероральном введении галактозы для индивидуумов в группе тяжелого нарушения функции печени составляет приблизительно от 681 до 873 мкг/мл. Даже если индивидуальные результаты отличаются от индивидуума к индивидууму, OGSP при пероральном введении галактозы для индивидуумов в группе с нормальной функцией печени не превышает 670 мкг/мл и OGSP для индивидуумов с нарушением функции печени превышает 370 мкг/мл. Таким образом индивидуумам с OGSP более 370 мкг/мл необходимо проводить определение функции печени.

Таблица 5
Результаты GSP при внутривенной инъекции галактозы и результаты OGSP при пероральном введении галактозы (среднее значение \pm стандартная ошибка SE)

	Нормальная функция печени (N=56)	Мягкое или умеренное нарушение функции печени	Тяжелое нарушение функции печени (N=40)
В/в GSP(мкг/мл) [Digest 1992; 52:222-231]	247 \pm 16,5***	423 \pm 26,0***	630 \pm 41,0***
В/в GSP (мкг/мл)	174 \pm 8***	359 \pm 10***	667 \pm 29***
OGSP(мкг/мл)	318 \pm 27***	590 \pm 40***	777 \pm 48***

*** P<0,005 (анализ ANOVA и LSD).

Вариант осуществления 5: корреляция между значениями биохимического анализа кров и результатами OGSP при пероральном введении галактозы, результатами GSP при внутривенном введении галактозы.

127 индивидуумов (за исключением диабетиков) распределяли на 3 группы в зависимости от величин GSP (GSP) при внутривенном введении галактозы, где GSP < 280 мкг/мл определяют как нормальную функцию печени у индивидуума, 280 < GSP < 480 мкг/мл определяют как умеренное нарушение функции печени у индивидуума, и GSP > 480 мкг/мл определяют как тяжелое нарушение функции печени у индивидуума. На фиг. 6 представлена корреляция между величинами биохимического анализа крови и результатами OGSP при пероральном введении галактозы, результатами GSP при внутривенном введении галактозы, для трех групп индивидуумов. Результаты показывают, что величины GSP при внутривенном введении галактозы и величины OGSP при пероральном введении галактозы в значительной степени коррелируют с рядом биохимических показателей крови, где AST (аспартатаминотрансфераза), ALT (аланинаминотрансфераза) являются показателями нарушения печени, и корреляция между величинами OGSP при пероральном введении галактозы и AST, ALT является более высокой, чем между величинами GSP при внутривенном введении галактозы и AST, ALT.

Таблица 6
Корреляция между величинами биохимического анализа крови и величинами GSP при внутривенном введении галактозы или пероральном введении галактозы для индивидуумов (за исключением диабетиков)

	GSP (n=127)	OGSP (n=127)
AST	r=0,431***	r=0,448***
ALT	r=0,153*	r=0,212*
Общий билирубин	r=0,153***	r=0,178
PT	r=0,342***	r=0,129
γ -GT	r=0,091	r=0,290*
Альбумин	r = -0,268*	r = -0,141
ALP	r=0,055	r=0,097
Глюкоза	r=0,193*	r=0,142
Мочевая кислота	r=0,052	r = -0,012
Cr	r=0,112	r=0,070
BUN	r=0,080	r = -0,130

*P < 0,05, **P < 0,01, ***P < 0,005.

Вариант осуществления 6: корреляция между величинами OGSP при пероральном введении галактозы, величинами GSP при внутривенном введении галактозы и тяжелым заболеванием печени.

Анализ GSP проводят для 42 пациентов с циррозом посредством перорального введения галактозы.

На фиг. 3 представлена корреляция между результатами OGSP при пероральном введении галактозы и циррозом. Как правило, для оценки тяжести цирроза используют индекс Чайлда-Пью (показатель Чайлда-Пью). На фиг. 4 показано, что величина OGSP при пероральном введении галактозы положительно коррелирует с индексом Чайлда-Пью ($r=0,817$, $p<0,005$). По сравнению с результатами GSP для традиционного внутривенного введения галактозы (фиг. 5), величина OGSP при пероральном введении галактозы является более высокой. Однако как величина OGSP для перорального введения галактозы, так и величина GSP для внутривенного введения галактозы, имеют положительную корреляцию с циррозом. Таким образом, как величина OGSP при пероральном введении галактозы, так и величина GSP при внутривенном введении галактозы обладают одинаковой способностью к оценке цирроза.

MELD (модель для заболевания печени терминальной стадии) может эффективно прогнозировать долговременную и кратковременную смертность у пациентов с заболеваниями печени терминальной стадии, и ее оценочный индекс получают просто, он является объективным, и его легко вычислять. Он широко используется для диагностики и лечения заболеваний печени. Анализ OGSP проводят на 42 пациентах с циррозом посредством перорального введения галактозы. На фиг. 5 представлена корреляция между результатами OGSP при пероральном введении галактозы и MELD. На фиг. 6 показано, что величина OGSP при пероральном введении галактозы имеет положительную корреляцию с MELD ($r=0,660$, $p<0,005$). По сравнению с результатами GSP для традиционного внутривенного введения галактозы (фиг. 7), величина OGSP для перорального введения галактозы является более высокой. Однако как величина OGSP для перорального введения галактозы, так и величина GSP для внутривенного введения галактозы имеют положительную корреляцию с MELD. Таким образом, как величина OGSP при пероральном введении галактозы, так и величина GSP при внутривенном введении галактозы обладают одинаковой способностью к оценке MELD.

Вариант осуществления 7. Изменение OGSP при пероральном введении галактозы для мышей с NASH (неалкогольный стеатогепатит).

На фиг. 8 представлены результаты OGSP (OGSP) в каждый момент времени после перорального введения галактозы. Неалкогольный стеатогепатит (NASH) у мышей вызывают кормлением рационом с высоким содержанием жиров. Все животные с NASH имеют величину OGSP, превышающую эту величину у нормальных индивидуумов, в пределах 10-90 мин после перорального введения, где величина OGSP значительно изменяется в течение от 30 до 90 мин после перорального введения. Результаты показывают, что величина GSP при пероральном введении галактозы обладает способностью оценивать NASH и ее тестирование оптимально проводить через 30-80 мин после перорального введения галактозы.

Целью вышеупомянутого подробного описания является конкретная иллюстрация полезных вариантов осуществления настоящего изобретения, однако варианты осуществления не ограничивают патентный объем настоящего изобретения и все эквивалентные варианты осуществления или модификации, внесенные без отклонения от сущности настоящего изобретения, должны входить в патентный объем настоящего изобретения.

Настоящее изобретение имеет следующие преимущества над уровнем техники:

- (1) пероральная композиция галактозы по настоящему изобретению представляет собой неинвазивный состав галактозы, и ее можно вводить индивидууму перорально для способа GSP;
- (2) пероральная композиция галактозы сохраняет хорошее качество после длительного хранения и стерилизации при высоких температурах, и обладает высокой стабильностью и эффективностью; и
- (3) пероральная композиция галактозы по настоящему изобретению обладает способностью к определению метаболизма галактозы, в не меньшей степени, чем внутривенная галактоза.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Пероральная композиция галактозы, содержащая галактозу; буфер и антиоксидант в количестве от 0,001 до 99 об.%; где указанная пероральная композиция галактозы имеет величины pH в диапазоне от 3,0 до 6,0 и указанная галактоза включает по меньшей мере одну из D-(+)-галактозы, L-(-)-галактозы, галактозы со стабильными изотопами или кольцевой галактозы.
2. Пероральная композиция галактозы по п.1, где указанный антиоксидант выбран из группы, состоящей из витамина А, витамина С, витамина Е, бисульфита натрия, полифенолов, этилендиаминтетрауксусной кислоты (EDTA), флавоноидов, диэтилентриаминпентауксусной кислоты (DTPA) и NTA-нитрилтриуксусной кислоты (NTA).
3. Пероральная композиция галактозы по п.1, где указанный буфер выбран из группы, состоящей из буфера на основе аскорбиновой кислоты, цитратного буфера, фосфатного буфера, ацетатного буфера, карбонатного буфера и триэтаноламинового буфера.
4. Пероральная композиция галактозы по п.1, где указанная пероральная композиция галактозы представляет собой пищевую композицию и/или фармацевтическую композицию.
5. Пероральная композиция галактозы по п.1, где указанная пероральная композиция галактозы до-

полнительно включает по меньшей мере одно из эмульгатора, красителя, специй, вкусовых добавок, подсластителя, консервантов, эксципиентов, сухих разбавителей, стабилизаторов, диспергирующих агентов, приемлемых пищевых добавок или приемлемых фармацевтических эксципиентов.

6. Пероральная композиция галактозы по п.1, где указанная пероральная композиция галактозы дополнительно содержит подсластитель, при этом указанный подсластитель выбран из группы, состоящей из D-сорбита, 70% раствора D-сорбита, D-ксилита, глицирризина, глицирризината тринатрия, D-маннита, сахарина, сахарина натрия, цикламата натрия, цикламата кальция, аспартама, стевииоливого гликозида, экстракта из корня солодки, ацесульфамата калия, аммонизированного глицирризина, глицирризината моноаммония, мальтита, мальтитного сиропа (гидрогенизированный глюкозный сироп), изомальта (гидрогенизированная палатиноза), лактита, моноглюкуронилглицирретовой кислоты, тауматина, эритрита, сукралозы и неотама.

7. Пероральная композиция галактозы по п.1, где указанная пероральная композиция галактозы дополнительно содержит специю, при этом указанная специя выбрана из группы, включающей по меньшей мере одно из вишни, лимона, лайма, мандарина, апельсина, тангерина, мяты, клубники, банана, карамели, лакрицы, страстоцвета, персика, малины, тутти-фрутти, грейпфрута, ванили, сливок, шоколада и винограда.

8. Способ оценки статуса печеночного кровотока, статуса печеночных ферментов и способности метаболизировать галактозу у индивидуума, причем способ включает следующее:

- пероральную композицию галактозы по п.1 вводят индивидууму перорально;
- проводят взятие биологического образца от указанного индивидуума и
- измеряют количество галактозы в указанном биологическом образце для оценки статуса печеночного кровотока, статуса печеночных ферментов и способности метаболизировать галактозу у указанного индивидуума.

9. Способ по п.8, где пероральная композиция галактозы содержит дозу в диапазоне от 0,01 до 5 г/кг.

Сертификат анализа готового продукта

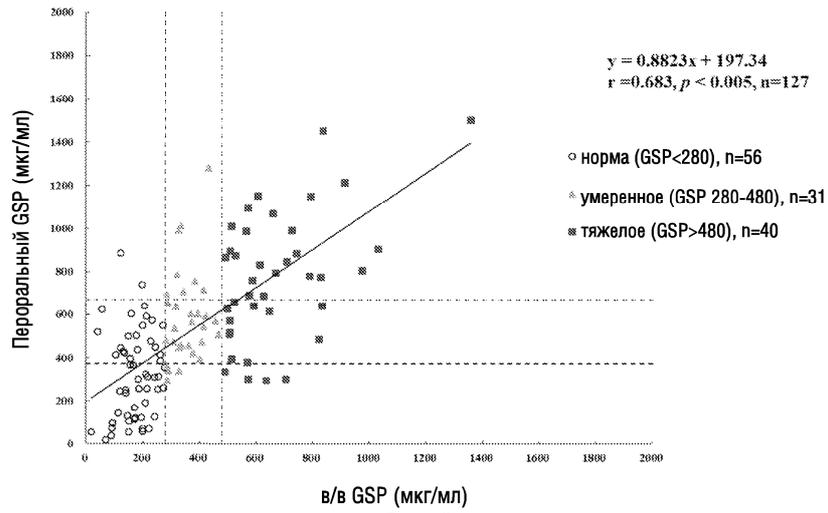
(Копирование без разрешения запрещено)

Страница 1 из 1

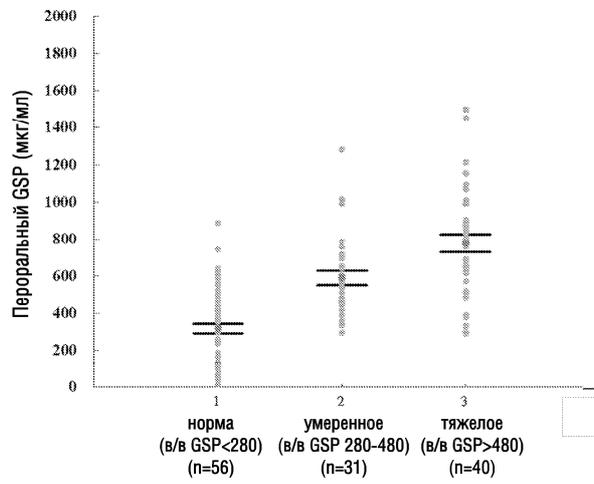
Код №	РУСД37	Наименование продукта	Пероральный раствор G.S.P., 400 мг/мл, 100 мл			Версия №	00
№ файла	NE-37	Дата изготовления	06/01/15	Размер партии	970V	Серия №	CM-037A
Количество образца	Тестирование		33V				
	Хранение		N/A				

Тестируемые образцы	Описание	Результаты
Внешний вид	Прозрачный бесцветный раствор, находящийся в 100-мл бутылке	Соответствует
Идентификация	Время удержания основного пика на хроматограмме анализируемого раствора соответствует времени удержания стандартного раствора в соответствии с анализом	Соответствует
pH	3.5-5.5	4.3
Варьирование объема	100-105 мл	102 мл
Испытание стерильности	Бактерии.....(...), Плесень.....(...)	
5-гидроксиметилфурфурол и родственные вещества	Не более	0.02
Анализ	90.0%-110.0%	99.4%

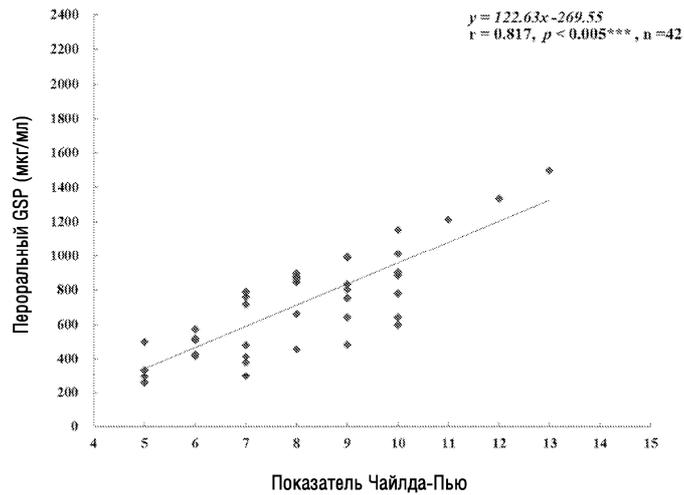
Фиг. 1



Фиг. 2

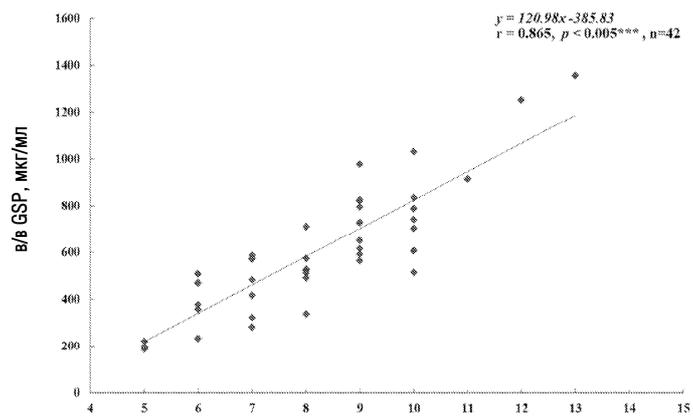


Фиг. 3



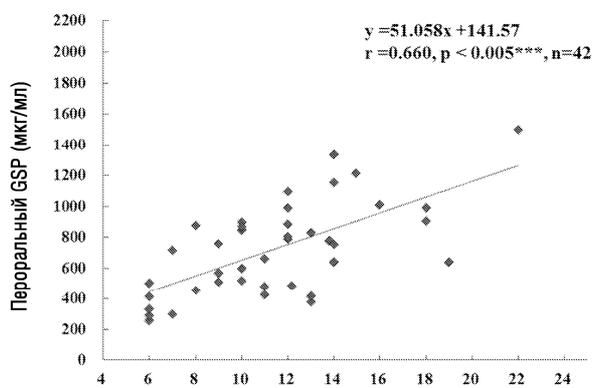
Фиг. 4

046982



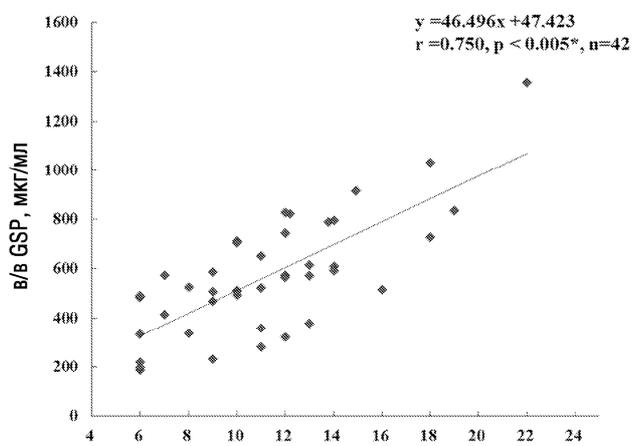
Показатель Чайлда-Пью

Фиг. 5



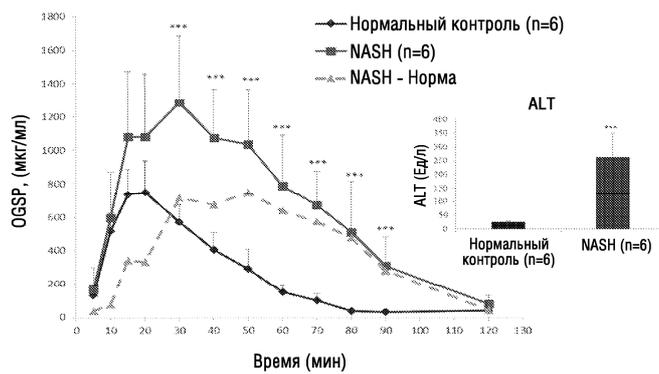
Показатель MELD

Фиг. 6



Показатель MELD

Фиг. 7



Фиг. 8

