

(12) МЕЖДУНАРОДНАЯ ЗАЯВКА, ОПУБЛИКОВАННАЯ В
СООТВЕТСТВИИ С ДОГОВОРОМ О ПАТЕНТНОЙ КООПЕРАЦИИ (РСТ)

(19) Всемирная Организация
Интеллектуальной Собственности
Международное бюро



(43) Дата международной публикации
17 декабря 2020 (17.12.2020)



(10) Номер международной публикации
WO 2020/251412 A2

(51) Международная патентная классификация:
Неклассифицировано

(21) Номер международной заявки: PCT/RU2020/050119

(22) Дата международной подачи:
12 июня 2020 (12.06.2020)

(25) Язык подачи: Русский

(26) Язык публикации: Русский

(30) Данные о приоритете:
2019118567 14 июня 2019 (14.06.2019) RU
2020119550 11 июня 2020 (11.06.2020) RU

(71) Заявитель: **ОБЩЕСТВО С ОГРАНИЧЕННОЙ
ОТВЕТСТВЕННОСТЬЮ "АЙТУПАЙФ" (ООО
"АЙТУЛАЙФ") («I2LIFE» LIMITED LIABILITY
COMPANY («I2LIFE» LLC))** [RU/RU]; Территория
Сколково инновационного центра, бульвар Большой,
дом 42, строение 1, этаж 4, пом. 1536, Москва, 121205,
Moscow (RU).

(72) Изобретатели: **ФЕДОРОВ, Александр Анатольевич
(FEDOROV, Aleksandr Anatolievich)**; Омская обл.,
Любинский р-н, ул. Первомайская, дом 25, кв. 12 Р/п
Красный Яр, 646176, R/p Krasny Yar (RU). **ДЮ, Фе-
ликс Чименович (DIU, Feliks Chimenovich)**; Поселе-
ние Московский, ул. Бианки, дом 3, кв. 71 Московский,
108811, Moskovsky (RU). **ЛЮБЛИНСКАЯ, Ирина
Николаевна (LIUBLINSKAIA, Irina Nikolaevna)**; Ка-
лужская обл., поселок Институт, дом 6, кв. 41 Боровск,
249010, Borovsk (RU). **ЛЮБЛИНСКИЙ, Станислав
Людвигович (LIUBLINSKII, Stanislav Lyudvigovich)**;
Калужская обл., поселок Институт, дом 6, кв. 41 Бо-
ровск, 249010, Borovsk (RU).

(74) Агент: **КОТЛОВ, Дмитрий Владимирович и др.
(KOTLOV, Dmitry Vladimirovich et al.)**; ООО "

ЦИС "Сколково", Территория инновационного центра
"Сколково", дом 4, оф.402.1 Москва, 143026, Moscow
(RU).

(81) Указанные государства (если не указано иначе, для
каждого вида национальной охраны): AE, AG, AL, AM,
AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ,
CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO,
DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN,
HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP,
KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME,
MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ,
OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA,
SC, SD, SE, SG, SK, SL, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR,
TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, WS, ZA, ZM, ZW.

(84) Указанные государства (если не указано иначе, для
каждого вида региональной охраны): ARIPO (BW, GH,
GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ,
UG, ZM, ZW), евразийский (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU,
TJ, TM), европейский патент (AL, AT, BE, BG, CH, CY,
CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT,
LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE,
SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN,
GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Опубликована:

— без отчёта о международном поиске и с повторной
публикацией по получении отчёта (правило 48.2(g))

(54) Title: METHOD FOR OBTAINING IODIZED PROTEINS WITH PREDETERMINED IODINE CONTENT

(54) Название изобретения: СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ ЙОДИРОВАННЫХ БЕЛКОВ С ДЕТЕРМИНИРОВАННЫМ
СОДЕРЖАНИЕМ ЙОДА

(57) Abstract: The invention relates to a method for obtaining iodized proteins for use as biologically active substances, and can be used for prevention and treatment of iodine deficiency conditions in humans and animals, in particular in the production of food products, biologically active food supplements, medicinal agents and veterinary preparations and feed. A method is therefore proposed for obtaining iodized proteins or hydrolysates thereof, including fermentation of initial raw protein with an aqueous solution of inorganic iodine by introducing into said initial raw protein a buffer mixture of reagents with a reaction mixture of enzymes which have been immobilized on semi-permeable membranes or on inert carriers. The invention makes it possible to obtain proteins with a predetermined content of iodized amino-acid residues of tyrosine.

(57) Реферат: Изобретение относится к способу получения йодированных белков для применения в качестве биологически активных веществ, и может быть использовано для профилактики и лечения йододефицитных состояний человека и животных, в частности при производстве продуктов питания, биологически активных добавок к пище, лекарственных средств, ветеринарных препаратов и кормов. Для этого предлагается способ получения йодированных белков или их гидролизатов, включающий ферментацию исходного белкового сырья с водным раствором неорганического йода введением в него буферной смеси реагентов с реакционной смесью ферментов, иммобилизованных на полупроницаемых мембранах или на инертных носителях. Изобретение обеспечивает получение белков с детерминированным содержанием в них йодированных аминокислотных остатков тирозина.



WO 2020/251412 A2

СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ ЙОДИРОВАННЫХ БЕЛКОВ С ДЕТЕРМИНИРОВАННЫМ СОДЕРЖАНИЕМ ЙОДА

Область техники

Изобретение относится к области медицины, а именно к способу изготовления йодированных белков для применения в качестве биологически активных веществ, и может быть использовано для профилактики и лечения йододефицитных состояний человека и животных, в частности при производстве продуктов питания, биологически активных добавок к пище, энтерального и парэнтерального питания, лекарственных средств, ветеринарных препаратов и кормов.

Уровень техники

Известен способ получения биологически активной добавки к пище, включающий осуществление процесса йодирования исходного белкового сырья его смешиванием с водным раствором неорганического йода при соотношении раствора неорганического йода к общему белку, выбранном (2-40):1, выполнение процесса ферментации исходной смеси сывороточных белков с водным раствором неорганического йода введением в неё буферной смеси реагентов – комплекса минеральных солей NaCl и фосфатов Na и K реакционной смесью ферментов, иммобилизованных на полупроницаемых мембранах или на инертных носителях, при этом процесс ферментации проводят при непрерывном контроле содержания йода в растворе, водный раствор йодированных белков очищают от макро примесей и микропримесей, в том числе и от неорганического йода, с использованием макро фильтрации, микрофильтрации и ультрафильтрации с последующей диафильтрацией водного раствора йодированных белков на ультрафильтрационной установке, полученный раствор йодированных белков подвергают стерилизующей микрофильтрации, затем сублимационной сушке с получением готового порошкового продукта. (см. патент РФ № 2212155, МПК А 23 L 1/30, 20.09.2003).

Однако, известный способ при своем использовании имеет следующие недостатки:

- не обеспечивает получение йодированных белков с содержанием и соотношением в них аминокислот - монойодтирозинов, дийодтирозинов и трийодтирозинов,
- не обеспечивает получение готового порошкового продукта с высоким содержанием детерминированного количества ковалентно связанного йода,
- не позволяет обеспечить получение готового порошкового продукта с необходимыми характеристиками распределения и аккумуляции органического йода в организме человека и животных,
- не позволяет обеспечить получение готового порошкового продукта с необходимыми характеристиками распределения и аккумуляции органического йода при участии дейодиназ в печени и в тканях и органах,

- не обеспечивает получение в достаточном количестве промышленных объёмов йодированных молочных сывороточных белков,

- не может обеспечить получение йодированных молочных сывороточных белков с гипоаллергенными свойствами.

Раскрытие изобретения

Задачей изобретения является разработка способа изготовления йодированных белков для использования в качестве биологически активных веществ.

Техническим результатом является обеспечение получения йодированных белков (и/или йодированного гидролизата белков) с оптимальным содержанием в них йодированных аминокислотных остатков - монойодтирозинов, дийодтирозинов и трийодтирозинов, обеспечение получения готового порошкового продукта с высоким содержанием детерминированного количества ковалентно связанного йода, обеспечение получения готового порошкового продукта с необходимыми характеристиками распределения и аккумуляции органического йода в организме человека и животных при участии дейодиназ в печени, тканях и органах. Кроме того, техническим результатом является получение промышленных объёмов йодированных белков (и/или гидролизатов), в частности йодированных молочных сывороточных белков, в том числе с гипоаллергенными свойствами.

Технический результат достигается тем, что предложен способ получения йодированных белков и/или гидролизата белков, включающий:

- осуществление процесса йодирования исходного белкового сырья его смешиванием с водным раствором неорганического йода при соотношении раствора неорганического йода к общему белковому сырью, выбранном (2-40):1,

- выполнение процесса ферментации исходного белкового сырья с водным раствором неорганического йода введением в него буферной смеси реагентов – комплекса минеральных солей NaCl и фосфатов Na и K с реакционной смесью ферментов, иммобилизованных на полупроницаемых мембранах или на инертных носителях,

при этом процесс ферментации проводят при непрерывном контроле содержания йода в растворе, водный раствор йодированных белков и/или гидролизата белков очищают от макропримесей и микропримесей, в том числе и от неорганического йода, с использованием макрофилтрации, микрофилтрации с последующей диафилтрацией водного раствора йодированных белков и/или гидролизата белков на ультрафилтрационной установке,

- полученный раствор йодированных белков и/или гидролизата белков подвергают стерилизующей микрофилтрации, затем

- сублимационной или распылительной сушке с получением готового порошкового продукта,

причем процесс йодирования исходного белкового сырья при его смешивании с водным раствором неорганического йода осуществляют при температуре 20°C–40°C введением в него буферной смеси реагентов – комплекса минеральных солей на основе NaCl, содержащей 14-18 масс. % фосфата натрия и 22-28 масс. % ортофосфата калия при стабильности pH = 6 – 8 используемого исходного раствора реакционной смеси ферментов, в качестве которой используют смесь на основе лактопероксидазы, содержащей от 16 до 24 масс. % пероксидазы хрена и от 14 до 21 масс. % каталазы,

а ультрафильтрацию водного раствора йодированных белков и/или гидролизата белков на ультрафильтрационной установке осуществляют в тангенциальном проточном режиме с использованием мембранных модулей с пределом отсечения от 300 до 800 Да при pH 6,0 – 8,0.

В частных вариантах изобретения в качестве исходного белкового сырья используют белки животного, растительного и/или микробного происхождения и/или гидролизат таких белков.

В некоторых вариантах изобретения в качестве исходного белкового сырья используют α -лактальбумин, β -лактоглобулин, альбумин сыворотки крови, лактоферрин, иммуноглобулины и/или смесь перечисленных белков и/или гидролизат перечисленных белков.

В некоторых частных вариантах изобретения содержание остатков тирозина в гидролизате составляет 2-5 масс. %.

В результате осуществлении способа получают йодированные белки и/или гидролизат белков, представляющие собой готовый порошковый продукт с содержанием детерминированного (т.е. однозначно predetermined, в строго определенных положениях и количестве) ковалентно связанного йода в количестве 0,5-4,0 масс. % в форме йодированных остатков тирозина - монойодтирозина в количестве 55,0-75,0 масс. %, дийодтирозина - 24,0-43,5 масс. % и трийодтирозина - 1,0-1,5 масс. %.

Такие йодированные белки и/или гидролизаты белков могут быть использованы для профилактики и/или лечения йододефицитных состояний человека и животных.

Йодированные белки и/или гидролизаты белков по изобретению могут быть использованы для производства продуктов питания, биологически активных добавок к пище, энтерального и парентерального питания, лекарственных средств, ветеринарных препаратов, кормов для профилактики и/или лечения йододефицитных состояний человека или животных.

Способ осуществляется следующим образом. Выполняют процесс йодирования исходного белкового сырья его смешиванием с водным раствором неорганического йода при соотношении раствора неорганического йода к общему белку, выбранном (2-40):1. При осуществлении процесса йодирования могут быть использованы в качестве исходного белкового сырья белки животного, растительного и микробиального происхождения и/или их гидролизаты. В качестве исходного белкового сырья при выполнении процесса

йодирования в частных случаях осуществления изобретения используют сывороточные белки (и/или их гидролизаты), в некоторых частных случаях осуществления изобретения используют α -лактальбумин, β -лактоглобулин, альбумин сыворотки крови, лактоферрин или иммунные глобулины, и/или смесь всех перечисленных белков и/или гидролизаты перечисленных белков с содержанием в гидрализатах тирозинов природного происхождения в количестве от 2 до 5 масс. %. При этом в качестве белков животного происхождения (или их гидролизатов) предпочтительно используют белки млекопитающих, в том числе человека, в частности в качестве сывороточных белков могут быть использованы белки сыворотки молока человека, коровы, козы и др.

Выполнение процесса йодирования исходных белков при их смешивании с водным раствором неорганического йода осуществляют при температуре 20°C–40°C введением в неё буферной смеси реагентов – комплекса минеральных солей на основе NaCl, содержащей 14-18 масс. % фосфата натрия и 22-28 масс. % ортофосфата калия при стабильности pH = 6 – 8 используемого исходного раствора реакционной смеси ферментов, в том числе иммобилизованных на полупроницаемых мембранах или на инертных носителях. Причем в качестве исходного раствора реакционной смеси ферментов используют смесь на основе лактопероксидазы, содержащей от 16 до 24 масс. % пероксидазы хрена и от 14 до 21 масс. % каталазы, а процесс ферментации проводят при непрерывном контроле содержания йода в растворе.

Водный раствор йодированных белков очищают от макропримесей и микропримесей, в том числе и от неорганического йода, с использованием макрофльтрации, микрофльтрации и ультрафльтрации с последующей диафльтрацией водного раствора йодированных белков на ультрафльтрационной установке в тангенциальном проточном режиме с использованием мембранных модулей с пределом отсечения от 300 до 800 Да при pH 6,0 – 8,0.

Полученный раствор йодированных белков (и/или гидролизата) подвергают стерилизующей микрофльтрации, затем сублимационной или распылительной сушке с получением готового порошкового продукта с содержанием детерминированного количества ковалентно связанного йода в количестве 0,5-4,0 масс. % в форме содержащихся в йодированных белках смеси йодированных аминокислот (йодированных остатков тирозина) - монойодтирозинов в количестве 55,0-75,0 масс. %, 24,0-43,5 масс. % дийодтирозинов и 1,0-1,5 масс. % трийодтирозинов.

Среди существенных признаков, характеризующих предложенный способ изготовления йодированных белков (и/или гидролизатов белков), в частности йодированных молочных сывороточных белков, для использования в качестве биологически активных веществ (или в составе композиций), отличительными являются:

- использование в предпочтительных вариантах осуществления изобретения в качестве исходного белкового сырья при выполнении процесса йодирования α -

лактальбумина, β -лактоглобулина, альбумина сыворотки крови, лактоферрина или иммунных глобулинов, или смеси всех перечисленных белков или гидролизатов перечисленных белков с содержанием в гидролизатах остатков тирозина природного происхождения (в составе пептидов) в количестве от 2 до 5 масс. %,

- осуществление процесса йодирования исходных белков (гидролизатов) при их смешивании с водным раствором неорганического йода при температуре 20°C–40°C введением в неё буферной смеси реагентов – комплекса минеральных солей на основе NaCl, содержащего 14-18 масс. % фосфата натрия и 22-28 масс. % ортофосфата калия (NaCl – остальное) при стабильности pH = 6 – 8 используемого исходного раствора реакционной смеси ферментов, в качестве которой используют смесь на основе лактопероксидазы, содержащей от 16 до 24 масс. % пероксидазы хрена и от 14 до 21 масс. % каталазы (лактопероксидаза – остальное),

- осуществление ультрафильтрации водного раствора йодированных белков (гидролизатов) на ультрафильтрационной установке в тангенциальном проточном режиме с использованием мембранных модулей с пределом отсечения от 300 до 800 Да при pH 6,0 – 8,0,

- получение после выполнения ультрафильтрации и затем сублимационной или распылительной сушки готового порошкового продукта с содержанием детерминированного ковалентно связанного йода в количестве 0,5-4,0 масс. % в форме содержащихся в йодированных белках (пептидах) смеси йодированных аминокислот (йодированных остатков тирозина) - монойодтирозинов в количестве 55,0-75,0 масс. %, 24,0-43,5 масс. % дийодтирозинов и 1,0-1,5 масс.% трийодтирозинов,

- использование при осуществлении процесса йодирования в качестве исходного белкового сырья белков животного, растительного и микробного происхождения (и/или их гидролизатов).

Экспериментальные исследования предложенного способа изготовления йодированных белков для использования в качестве биологически активных веществ показали его высокую эффективность. Способ изготовления йодированных белков обеспечивает получение йодированных белков с оптимальным содержанием в них аминокислот - монойодтирозинов, дийодтирозинов и трийодтирозинов, обеспечивает получение готового порошкового продукта с высоким содержанием детерминированного количества ковалентно связанного йода, обеспечивает получение готового порошкового продукта с необходимыми характеристиками распределения и аккумуляции органического йода в организме человека и животных. Кроме того, предложенный способ обеспечивает получение готового порошкового продукта с необходимыми характеристиками распределения и аккумуляции органического йода при участии дейодиназ в печени и в тканях и органах, а также обеспечивает получение промышленных объемов йодированных белков, в частно-

сти йодированных молочных сывороточных белков, в том числе с гипоаллергенными свойствами.

Йодированные белки и/или гидролизаты белков по изобретению могут быть использованы для профилактики и/или лечения йододефицитных состояний человека и животных. Для этого они могут быть использованы как в качестве биологически активных веществ самостоятельно, так и в составе продуктов питания, биологически активных добавок к пище, энтерального и парентерального питания, лекарственных средств, ветеринарных препаратов, кормов (но не ограничиваясь ими).

Для этого йодированные белки и/или гидролизаты белков по изобретению включают в состав указанных композиций в фармацевтически эффективном количестве, т.е. в количестве, эффективном для достижения желаемого результата. Йодированные белки и/или гидролизаты белков по изобретению могут быть включены в композицию вместе с обычно используемыми нетоксичными фармацевтически приемлемыми носителями и/или наполнителями, хорошо известными специалистам в данной области, пригодными для изготовления растворов, таблеток, пилюль, капсул, драже, эмульсий, суспензий и любых других лекарственных форм. Лекарственные формы настоящего изобретения получают по стандартным методикам, хорошо известным специалистам в данной области.

Реализация предложенного способа изготовления йодированных белков, в частности йодированных молочных сывороточных белков, для использования в качестве биологически активных веществ (или в составе композиций) иллюстрируется следующими практическими примерами.

Пример 1. Выполнили процесс йодирования исходного белка в виде α -лактальбумина его смешиванием с водным раствором неорганического йода при соотношении раствора неорганического йода к общему белку, выбранном 2:1.

Выполнили процесс йодирования исходного сывороточного белка α -лактальбумина при его смешивании с водным раствором неорганического йода при температуре 30°C введением буферной смеси реагентов – комплекса минеральных солей на основе NaCl, содержащей 18 масс. % фосфата натрия и 22 масс. % ортофосфата калия при стабильности pH = 6 используемого исходного раствора реакционной смеси ферментов, иммобилизованных на полупроницаемых мембранах. Причем в качестве исходного раствора реакционной смеси ферментов использовали смесь на основе лактопероксидазы, содержащей 16 масс. % пероксидазы хрена и 21 масс. % каталазы, а процесс ферментации проводили при непрерывном контроле содержания йода в растворе.

Водный раствор йодированных белков очистили от макропримесей и микропримесей, в том числе и от неорганического йода, с использованием макрофльтрации, микрофльтрации и ультрафльтрации с последующей диафльтрацией водного раствора йодированных белков на ультрафльтрационной установке в тангенциальном проточном

режиме с использованием мембранных модулей с пределом отсечения от 500 Да при pH 8,0.

Полученный раствор йодированных белков подвергли стерилизующей микрофльтрации, затем сублимационной сушке с получением готового порошкового продукта с содержанием детерминированного количества ковалентно связанного йода в количестве 2,5 масс. % в форме содержащихся в йодированных белках йодированных аминокислотных остатков - монойодтирозинов в количестве 75,0 масс. % с 24,0 масс. % дийодтирозинов и с 1,0 масс.% трийодтирозинов.

Пример 2. Выполнили процесс йодирования исходного белка в виде β -лактоглобулина его смешиванием с водным раствором неорганического йода при соотношении раствора неорганического йода к общему белку, выбранном 10:1.

Выполнили процесс йодирования исходного сывороточного белка β -лактоглобулина при его смешивании с водным раствором неорганического йода при температуре 20°C введением буферной смеси реагентов – комплекса минеральных солей на основе NaCl, содержащей 14 масс. % фосфата натрия и 28 масс. % ортофосфата калия при стабильности pH = 7 используемого исходного раствора реакционной смеси ферментов, иммобилизованных на инертных носителях. Причем в качестве исходного раствора реакционной смеси ферментов использовали смесь на основе лактопероксидазы, содержащей 18 масс. % пероксидазы хрена и 19 масс. % каталазы, а процесс ферментации проводили при непрерывном контроле содержания йода в растворе.

Водный раствор йодированных белков очистили от макропримесей и микропримесей, в том числе и от неорганического йода, с использованием макрофльтрации, микрофльтрации и ультрафльтрации с последующей диафльтрацией водного раствора йодированных белков на ультрафльтрационной установке в тангенциальном проточном режиме с использованием мембранных модулей с пределом отсечения от 300 Да при pH 7,0.

Полученный раствор йодированных белков подвергли стерилизующей микрофльтрации, затем распылительной сушке с получением готового порошкового продукта с содержанием детерминированного количества ковалентно связанного йода в количестве 1,7 масс. % в форме содержащихся в йодированных белках йодированных аминокислотных остатков - монойодтирозинов в количестве 55,0 масс. % с 43,5 масс. % дийодтирозинов и с 1,5 масс.% трийодтирозинов.

Пример 3. Выполнили процесс йодирования исходного белка в виде альбумина сыворотки крови его смешиванием с водным раствором неорганического йода при соотношении раствора неорганического йода к общему белку, выбранном 20:1.

Выполнили процесс йодирования исходного белка альбумина сыворотки крови при его смешивании с водным раствором неорганического йода при температуре 40°C введением буферной смеси реагентов – комплекса минеральных солей на основе NaCl, содер-

жащей 15 масс. % фосфата натрия и 23 масс. % ортофосфата калия при стабильности pH = 8 используемого исходного раствора реакционной смеси ферментов, иммобилизованных на инертных носителях. Причем в качестве исходного раствора реакционной смеси ферментов использовали смесь на основе лактопероксидазы, содержащей 24 масс. % пероксидазы хрена и 14 масс. % каталазы, а процесс ферментации проводили при непрерывном контроле содержания йода в растворе.

Водный раствор йодированных белков очистили от макропримесей и микропримесей, в том числе и от неорганического йода, с использованием макрофилтрации, микрофилтрации и ультрафилтрации с последующей диафилтрацией водного раствора йодированных белков на ультрафилтрационной установке в тангенциальном проточном режиме с использованием мембранных модулей с пределом отсечения от 800 Да при pH 6,0.

Полученный раствор йодированных белков подвергли стерилизующей микрофилтрации, затем сублимационной сушке с получением готового порошкового продукта с содержанием детерминированного количества ковалентно связанного йода в количестве 0,7 масс. % в форме содержащихся в йодированных белках йодированных аминокислотных остатков - монойодтирозинов в количестве 65,0 масс. % с 34,0 масс. % дийодтирозинов и с 1,0 масс. % трийодтирозинов.

Пример 4. Выполнили процесс йодирования исходного белка в виде лактоферрина его смешиванием с водным раствором неорганического йода при соотношении раствора неорганического йода к общему белку, выбранном 30:1.

Выполнили процесс йодирования исходного сывороточного белка лактоферрина при его смешивании с водным раствором неорганического йода при температуре 25°C введением буферной смеси реагентов – комплекса минеральных солей на основе NaCl, содержащей 17 масс. % фосфата натрия и 26 масс. % ортофосфата калия при стабильности pH = 8 используемого исходного раствора реакционной смеси ферментов, иммобилизованных на полупроницаемых мембранах. Причем в качестве исходного раствора реакционной смеси ферментов использовали смесь на основе лактопероксидазы, содержащей 22 масс. % пероксидазы хрена и 17 масс. % каталазы, а процесс ферментации проводили при непрерывном контроле содержания йода в растворе.

Водный раствор йодированных белков очистили от макропримесей и микропримесей, в том числе и от неорганического йода, с использованием макрофилтрации, микрофилтрации и ультрафилтрации с последующей диафилтрацией водного раствора йодированных белков на ультрафилтрационной установке в тангенциальном проточном режиме с использованием мембранных модулей с пределом отсечения от 600 Да при pH 7,0.

Полученный раствор йодированных белков подвергли стерилизующей микрофилтрации, затем сублимационной сушке с получением готового порошкового продукта с со-

держанием детерминированного количества ковалентно связанного йода в количестве 0,5 масс. % в форме содержащихся в йодированных белках йодированных аминокислотных остатков - моноидтирозинов в количестве 60,0 масс. % с 38,5 масс. % дийодтирозинов и с 1,5 масс.% трийодтирозинов.

Пример 5. Выполнили процесс йодирования исходного белка в виде сывороточных иммунных глобулинов их смешиванием с водным раствором неорганического йода при соотношении раствора неорганического йода к общему белку, выбранном 40:1.

Выполнили процесс йодирования исходного сывороточного белка иммунных глобулинов при их смешивании с водным раствором неорганического йода при температуре 30°C введением буферной смеси реагентов – комплекса минеральных солей на основе NaCl, содержащей 16 масс. % фосфата натрия и 27 масс. % ортофосфата калия при стабильности pH = 7 используемого исходного раствора реакционной смеси ферментов, иммобилизованных на полупроницаемых мембранах. Причем в качестве исходного раствора реакционной смеси ферментов использовали смесь на основе лактопероксидазы, содержащей 21 масс. % пероксидазы хрена и 18 масс. % каталазы, а процесс ферментации проводили при непрерывном контроле содержания йода в растворе.

Водный раствор йодированных белков очистили от макропримесей и микропримесей, в том числе и от неорганического йода, с использованием макрофльтрации, микрофльтрации и ультрафльтрации с последующей диафльтрацией водного раствора йодированных белков на ультрафльтрационной установке в тангенциальном проточном режиме с использованием мембранных модулей с пределом отсечения от 400 Да при pH 8,0.

Полученный раствор йодированных белков подвергли стерилизующей микрофльтрации, затем распылительной сушке с получением готового порошкового продукта с содержанием детерминированного количества ковалентно связанного йода в количестве 1,2 масс. % в форме содержащихся в йодированных белках йодированных аминокислотных остатков – моноидтирозинов в количестве 70,0 масс. % с 28,5 масс. % дийодтирозинов и с 1,5 масс. % трийодтирозинов.

Пример 6. Выполнили процесс йодирования исходного белка в виде смеси α -лактальбумина, β -лактоглобулина, альбумина сыворотки крови, лактоферрина и иммунных глобулинов её смешиванием с водным раствором неорганического йода при соотношении раствора неорганического йода к общему белковому сырью, выбранном 30:1.

Выполнили процесс йодирования исходного белкового сырья в виде смеси α -лактальбумина, β -лактальбумина, альбумина сыворотки крови, лактоферрина и иммунных глобулинов при её смешивании с водным раствором неорганического йода при температуре 35°C введением буферной смеси реагентов – комплекса минеральных солей на основе NaCl, содержащей 18 масс. % фосфата натрия и 24 масс. % ортофосфата калия при стабильности pH = 6 используемого исходного раствора реакционной смеси фермен-

тов, иммобилизованных на инертных носителях. Причем в качестве исходного раствора реакционной смеси ферментов использовали смесь на основе лактопероксидазы, содержащей 19 масс. % пероксидазы хрена и 16 масс. % каталазы, а процесс ферментации проводили при непрерывном контроле содержания йода в растворе.

Водный раствор йодированных белков очистили от макропримесей и микропримесей, в том числе и от неорганического йода, с использованием макрофилтрации, микрофилтрации и ультрафилтрации с последующей диафилтрацией водного раствора йодированных белков на ультрафилтрационной установке в тангенциальном проточном режиме с использованием мембранных модулей с пределом отсечения от 700 Да при pH 6,0.

Полученный раствор йодированных белков подвергли стерилизующей микрофилтрации, затем сублимационной сушке с получением готового порошкового продукта с содержанием детерминированного количества ковалентно связанного йода в количестве 2,0 масс. % в форме содержащихся в йодированных белках йодированных аминокислотных остатков - монойодтирозинов в количестве 68,0 масс. % с 31,0 масс. % дийодтирозинов и с 1,0 масс.% трийодтирозинов.

Пример 7. Выполнили процесс йодирования исходного белкового сырья в виде гидролизата α -лактальбумина с содержанием тирозинов природного происхождения в количестве 5 масс. % его смешиванием с водным раствором неорганического йода при соотношении раствора неорганического йода к общему белковому сырью, выбранном 25:1.

Выполнили процесс йодирования исходного белкового сырья в виде гидролизата α -лактальбумина при его смешивании с водным раствором неорганического йода при температуре 20°C введением буферной смеси реагентов – комплекса минеральных солей на основе NaCl, содержащей 15 масс. % фосфата натрия и 27 масс. % ортофосфата калия при стабильности pH = 7 используемого исходного раствора реакционной смеси ферментов, иммобилизованных на полупроницаемых мембранах. Причем в качестве исходного раствора реакционной смеси ферментов использовали смесь на основе лактопероксидазы, содержащей 17 масс. % пероксидазы хрена и 20 масс. % каталазы, а процесс ферментации проводили при непрерывном контроле содержания йода в растворе.

Водный раствор йодированных пептидов очистили от макропримесей и микропримесей, в том числе и от неорганического йода, с использованием макрофилтрации, микрофилтрации и ультрафилтрации с последующей диафилтрацией водного раствора йодированных белков на ультрафилтрационной установке в тангенциальном проточном режиме с использованием мембранных модулей с пределом отсечения от 300 Да при pH 7,0.

Полученный раствор йодированных пептидов подвергли стерилизующей микрофилтрации, затем распылительной сушке с получением готового порошкового продукта с содержанием детерминированного количества ковалентно связанного йода в количе-

стве 4,0 масс. % в форме содержащихся в йодированных пептидах йодированных аминокислотных остатков на основе монойодтирозинов в количестве 70,0 масс. % с 29,0 масс. % дийодтирозинов и с 1,0 масс.% трийодтирозинов.

Пример 8. Выполнили процесс йодирования исходного белкового сырья в виде гидролизата β -лактоглобулина с содержанием тирозинов природного происхождения в количестве 3,5 масс. % его смешиванием с водным раствором неорганического йода при соотношении раствора неорганического йода к общему белковому сырью, выбранном 35:1.

Выполнили процесс йодирования исходного белкового сырья в виде гидролизата β -лактоглобулина при его смешивании с водным раствором неорганического йода при температуре 40°C введением буферной смеси реагентов – комплекса минеральных солей на основе NaCl, содержащего 14 масс. % фосфата натрия и 25 масс. % ортофосфата калия при стабильности pH = 7 используемого исходного раствора реакционной смеси ферментов, иммобилизованных на инертных носителях. Причем в качестве исходного раствора реакционной смеси ферментов использовали смесь на основе лактопероксидазы, содержащей 20 масс. % пероксидазы хрена и 21 масс. % каталазы, а процесс ферментации проводили при непрерывном контроле содержания йода в растворе.

Водный раствор йодированных пептидов очистили от макропримесей и микропримесей, в том числе и от неорганического йода, с использованием макрофльтрации, микрофльтрации и ультрафльтрации с последующей диафльтрацией водного раствора йодированных белков на ультрафльтрационной установке в тангенциальном проточном режиме с использованием мембранных модулей с пределом отсечения от 800 Да при pH 8,0.

Полученный раствор йодированных пептидов подвергли стерилизующей микрофльтрации, затем сублимационной сушке с получением готового порошкового продукта с содержанием детерминированного количества ковалентно связанного йода в количестве 3,1 масс. % в форме содержащихся в йодированных пептидах йодированных аминокислотных остатков - монойодтирозинов в количестве 65,0 масс. % с 33,5 масс. % дийодтирозинов и с 1,5 масс.% трийодтирозинов.

Пример 9. Выполнили процесс йодирования исходного белкового сырья в виде гидролизата альбумина сыворотки крови с содержанием тирозинов природного происхождения в количестве 2 масс. % его смешиванием с водным раствором неорганического йода при соотношении раствора неорганического йода к общему белковому сырью, выбранном 15:1.

Выполнили процесс йодирования исходного гидролизата альбумина сыворотки крови при его смешивании с водным раствором неорганического йода при температуре 30°C введением буферной смеси реагентов – комплекса минеральных солей на основе NaCl, содержащего 16 масс. % фосфата натрия и 22 масс. % ортофосфата калия при стабильности pH = 8 используемого исходного раствора реакционной смеси ферментов, иммоби-

лизованных на полупроницаемых мембранах. Причем в качестве исходного раствора реакционной смеси ферментов использовали смесь на основе лактопероксидазы, содержащей 24 масс. % пероксидазы хрена и 18 масс. % каталазы, а процесс ферментации проводили при непрерывном контроле содержания йода в растворе.

Водный раствор йодированных пептидов очистили от макропримесей и микропримесей, в том числе и от неорганического йода, с использованием макрофльтрации, микрофльтрации и ультрафльтрации с последующей диафльтрацией водного раствора йодированных белков на ультрафльтрационной установке в тангенциальном проточном режиме с использованием мембранных модулей с пределом отсечения от 400 Да при pH 6,0.

Полученный раствор йодированных пептидов подвергли стерилизующей микрофльтрации, затем сублимационной сушке с получением готового порошкового продукта с содержанием детерминированного количества ковалентно связанного йода в количестве 1,2 масс. % в форме содержащихся в йодированных пептидах йодированных аминокислотных остатков - моноидтирозинов в количестве 75,0 масс. % с 24,0 масс. % дийодтирозинов и с 1,0 масс.% трийодтирозинов.

Пример 10. Выполнили процесс йодирования исходного белкового сырья в виде гидролизата лактоферрина с содержанием тирозинов природного происхождения в количестве 3 масс. % его смешиванием с водным раствором неорганического йода при соотношении раствора неорганического йода к общему белковому сырью, выбранном 20:1.

Выполнили процесс йодирования исходного гидролизата лактоферрина при его смешивании с водным раствором неорганического йода при температуре 20°C введением буферной смеси реагентов – комплекса минеральных солей на основе NaCl, содержащей 18 масс. % фосфата натрия и 20 масс. % ортофосфата калия при стабильности pH = 6 используемого исходного раствора реакционной смеси ферментов, иммобилизованных на полупроницаемых мембранах. Причем в качестве исходного раствора реакционной смеси ферментов использовали смесь на основе лактопероксидазы, содержащей 23 масс. % пероксидазы хрена и 14 масс. % каталазы, а процесс ферментации проводили при непрерывном контроле содержания йода в растворе.

Водный раствор йодированных пептидов очистили от макропримесей и микропримесей, в том числе и от неорганического йода, с использованием макрофльтрации, микрофльтрации и ультрафльтрации с последующей диафльтрацией водного раствора йодированных пептидов на ультрафльтрационной установке в тангенциальном проточном режиме с использованием мембранных модулей с пределом отсечения от 500 Да при pH 8,0.

Полученный раствор йодированных пептидов подвергли стерилизующей микрофльтрации, затем распылительной сушке с получением готового порошкового продукта с содержанием детерминированного количества ковалентно связанного йода в количе-

стве 1,0 масс. % в форме содержащихся в йодированных пептидах йодированных аминокислотных остатков - моноидтирозинов в количестве 60,0 масс. % с 39,0 масс. % дийодтирозинов и с 1,0 масс.% трийодтирозинов.

Пример 11. Выполнили процесс йодирования исходного белкового сырья в виде гидролизатов смеси α -лактальбумина, β -лактоглобулина, альбумина сыворотки крови, лактоферрина и иммунных глобулинов с содержанием тирозинов природного происхождения в количестве 5 масс. % его смешиванием с водным раствором неорганического йода при соотношении раствора неорганического йода к общему белковому сырью, выбранном 40:1.

Выполнили процесс йодирования исходного белкового сырья в виде гидролизатов смеси α -лактальбумина, β -лактальбумина, альбумина сыворотки крови, лактоферрина и иммунных глобулинов при их смешивании с водным раствором неорганического йода при температуре 40°C введением буферной смеси реагентов – комплекса минеральных солей на основе NaCl, содержащей 17 масс. % фосфата натрия и 28 масс. % ортофосфата калия при стабильности pH = 7 используемого исходного раствора реакционной смеси ферментов, иммобилизованных на инертных носителях. Причем в качестве исходного раствора реакционной смеси ферментов использовали смесь на основе лактопероксидазы, содержащей 18 масс. % пероксидазы хрена и 21 масс. % каталазы, а процесс ферментации проводили при непрерывном контроле содержания йода в растворе.

Водный раствор йодированных пептидов очистили от макропримесей и микропримесей, в том числе и от неорганического йода, с использованием макрофльтрации, микрофльтрации и ультрафльтрации с последующей диафльтрацией водного раствора йодированных пептидов на ультрафльтрационной установке в тангенциальном проточном режиме с использованием мембранных модулей с пределом отсечения от 800 Да при pH 7,0.

Полученный раствор йодированных пептидов подвергли стерилизующей микрофльтрации, затем распылительной сушке с получением готового порошкового продукта с содержанием детерминированного количества ковалентно связанного йода в количестве 3,0 масс. % в форме содержащихся в йодированных пептидах йодированных аминокислотных остатков - моноидтирозинов в количестве 68,0 масс. % с 30,5 масс. % дийодтирозинов и с 1,5 масс.% трийодтирозинов.

Пример 12. Выполнили процесс йодирования исходного белка животного происхождения в виде альбумина сыворотки крови крупного рогатого скота с содержанием тирозина 2% его смешиванием с водным раствором неорганического йода при соотношении раствора неорганического йода к общему белку, выбранном 20:1.

Выполнили процесс йодирования исходного белка животного происхождения в виде о альбумина сыворотки крови крупного рогатого скота при его смешивании с водным раствором неорганического йода при температуре 30°C введением буферной смеси реаген-

тов – комплекса минеральных солей на основе NaCl, содержащей 16 масс. % фосфата натрия и 26 масс. % ортофосфата калия при стабильности pH = 8 используемого исходного раствора реакционной смеси ферментов, иммобилизованных на полупроницаемых мембранах. Причем в качестве исходного раствора реакционной смеси ферментов использовали смесь на основе лактопероксидазы, содержащей 22 масс. % пероксидазы хрена и 17 масс. % каталазы, а процесс ферментации проводили при непрерывном контроле содержания йода в растворе.

Водный раствор йодированных белков очистили от макропримесей и микропримесей, в том числе и от неорганического йода, с использованием макрофльтрации, микрофльтрации и ультрафльтрации с последующей диафльтрацией водного раствора йодированных белков на ультрафльтрационной установке в тангенциальном проточном режиме с использованием мембранных модулей с пределом отсечения от 600 Да при pH 7,0.

Полученный раствор йодированных белков подвергли стерилизующей микрофльтрации, затем распылительной сушке с получением готового порошкового продукта с содержанием детерминированного количества ковалентно связанного йода в количестве 0,8 масс. % в форме содержащихся в йодированных белках йодированных аминокислотных остатков - монойодтирозинов в количестве 70,0 масс. % с 29,0 масс. % дийодтирозинов и с 1,0 масс.% трийодтирозинов.

Пример 13. Выполнили процесс йодирования исходного белка растительного происхождения в виде изолята соевых белков с содержанием тирозина 2% его смешиванием с водным раствором неорганического йода при соотношении раствора неорганического йода к общему белку, выбранном 15:1.

Выполнили процесс йодирования исходного растительного белка происхождения в виде изолята соевых белков при его смешивании с водным раствором неорганического йода при температуре 20°C введением буферной смеси реагентов – комплекса минеральных солей на основе NaCl, содержащей 15 масс. % фосфата натрия и 23 масс. % ортофосфата калия при стабильности pH = 7 используемого исходного раствора реакционной смеси ферментов, иммобилизованных на полупроницаемых мембранах. Причем в качестве исходного раствора реакционной смеси ферментов использовали смесь на основе лактопероксидазы, содержащей 24 масс. % пероксидазы хрена и 14 масс. % каталазы, а процесс ферментации проводили при непрерывном контроле содержания йода в растворе.

Водный раствор йодированных белков очистили от макропримесей и микропримесей, в том числе и от неорганического йода, с использованием макрофльтрации, микрофльтрации и ультрафльтрации с последующей диафльтрацией водного раствора йодированных белков на ультрафльтрационной установке в тангенциальном проточном

режиме с использованием мембранных модулей с пределом отсечения от 700 Да при pH 6,0.

Полученный раствор йодированных белков подвергли стерилизующей микрофилтрации, затем сублимационной сушке с получением готового порошкового продукта с содержанием детерминированного количества ковалентно связанного йода в количестве 1,0 масс. % в форме содержащихся в йодированных белках йодированных аминокислотных остатков – моноидтирозинов в количестве 60,0 масс. % с 39,0 масс. % дийодтирозинов и с 1,0 масс.% трийодтирозинов.

Пример 14. Выполнили процесс йодирования исходного белка микробиального происхождения в виде белкового изолята пекарских дрожжей с содержанием тирозина 3,5% его смешиванием с водным раствором неорганического йода при соотношении раствора неорганического йода к общему белку, выбранном 40:1.

Выполнили процесс йодирования исходного белка микробиального происхождения в виде белкового изолята пекарских дрожжей при его смешивании с водным раствором неорганического йода при температуре 35°C введением буферной смеси реагентов – комплекса минеральных солей на основе NaCl, содержащей 18 масс. % фосфата натрия и 28 масс. % ортофосфата калия при стабильности pH = 8 используемого исходного раствора реакционной смеси ферментов, иммобилизованных на полупроницаемых мембранах. Причем в качестве исходного раствора реакционной смеси ферментов использовали смесь на основе лактопероксидазы, содержащей 24 масс. % пероксидазы хрена и 14 масс. % каталазы, а процесс ферментации проводили при непрерывном контроле содержания йода в растворе.

Водный раствор йодированных белков очистили от макропримесей и микропримесей, в том числе и от неорганического йода, с использованием макрофилтрации, микрофилтрации и ультрафилтрации с последующей диафилтрацией водного раствора йодированных белков на ультрафилтрационной установке в тангенциальном проточном режиме с использованием мембранных модулей с пределом отсечения от 500 Да при pH 7,0.

Полученный раствор йодированных белков подвергли стерилизующей микрофилтрации, затем распылительной сушке с получением готового порошкового продукта с содержанием детерминированного количества ковалентно связанного йода в количестве 1,5 масс. % в форме содержащихся в йодированных белках йодированных аминокислотных остатков – моноидтирозинов в количестве 70,0 масс. % с 28,5 масс. % дийодтирозинов и с 1,5 масс.% трийодтирозинов.

Несмотря на то, что изобретение описано со ссылкой на раскрываемые варианты воплощения, для специалистов в данной области должно быть очевидно, что конкретные подробно описанные эксперименты приведены лишь в целях иллюстрирования настоя-

щего изобретения и их не следует рассматривать как каким-либо образом ограничивающие объем изобретения. Должно быть понятно, что возможно осуществление различных модификаций без отступления от сути настоящего изобретения.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ получения йодированных белков и/или гидролизата белков, включающий

- осуществление процесса йодирования исходного белкового сырья его смешиванием с водным раствором неорганического йода при соотношении раствора неорганического йода к общему белковому сырью, выбранном (2-40):1,
- выполнение процесса ферментации исходного белкового сырья с водным раствором неорганического йода введением в него буферной смеси реагентов – комплекса минеральных солей NaCl и фосфатов Na и K с реакционной смесью ферментов, иммобилизованных на полупроницаемых мембранах или на инертных носителях, при этом процесс ферментации проводят при непрерывном контроле содержания йода в растворе, водный раствор йодированных белков и/или гидролизата белков очищают от макропримесей и микропримесей, в том числе и от неорганического йода, с использованием макрофльтрации, микрофльтрации с последующей диафльтрацией водного раствора йодированных белков и/или гидролизата белков на ультрафльтрационной установке,
- полученный раствор йодированных белков и/или гидролизата белков подвергают стерилизующей микрофльтрации, затем
- сублимационной или распылительной сушке с получением готового порошкового продукта,

причем процесс йодирования исходного белкового сырья при его смешивании с водным раствором неорганического йода осуществляют при температуре 20°C–40°C введением в него буферной смеси реагентов – комплекса минеральных солей на основе NaCl, содержащего 14-18 масс. % фосфата натрия и 22-28 масс. % ортофосфата калия при стабильности pH = 6 – 8 используемого исходного раствора реакционной смеси ферментов, в качестве которой используют смесь на основе лактопероксидазы, содержащей от 16 до 24 масс. % пероксидазы хрена и от 14 до 21 масс. % каталазы,

а ультрафльтрацию водного раствора йодированных белков и/или гидролизата белков на ультрафльтрационной установке осуществляют в тангенциальном проточном режиме с использованием мембранных модулей с пределом отсечения от 300 до 800 Да при pH 6,0 – 8,0.

2. Способ по п.1, в котором в качестве исходного белкового сырья используют α -лактальбумин, β -лактоглобулин, альбумин сыворотки крови, лактоферрин, иммуноглобулины и/или смесь перечисленных белков и/или гидролизат перечисленных белков.

3. Способ по п.2, в котором содержание остатков тирозина в гидролизате составляет 2-5 масс. %.

4. Способ по п.1, в котором в качестве исходного белкового сырья используют белки животного, растительного и/или микробного происхождения и/или гидролизат указанных белков.

5. Йодированные белки и/или гидролизат белков, полученные способом по любому из п.п.1-5, представляющие собой готовый порошковый продукт с содержанием детерминированного ковалентно связанного йода в количестве 0,5-4,0 масс. % в форме йодированных остатков тирозина - монойодтирозина в количестве 55,0-75,0 масс. %, дийодтирозина - 24,0-43,5 масс. % и трийодтирозина - 1,0-1,5 масс. %.

6. Применение йодированных белков и/или гидролизата белков по п.5 для профилактики и/или лечения йододефицитных состояний человека и животных.

7. Применение йодированных белков и/или гидролизата белков по п.5 для производства продуктов питания, биологически активных добавок к пище, энтерального и парентерального питания, лекарственных средств, ветеринарных препаратов, кормов для профилактики и/или лечения йододефицитных состояний человека или животных.