



H U 0 0 0 2 1 7 5 3 6 B

(19) Országkód

HU**MAGYAR
KÖZTÁRSASÁG****MAGYAR
SZABADALMI
HIVATAL****SZABADALMI
LEÍRÁS**

(21) A bejelentés ügyszáma: P 96 00002

(22) A bejelentés napja: 1996. 01. 02.

(40) A közzététel napja: 1997. 10. 28.

(45) A megadás meghirdetésének dátuma a Szabadalmi
Közlönyben: 2000. 02. 28.

(11) Lajstromszám:

217 536 B(51) Int. Cl.⁷**A 23 L 1/304**

(72) (73) Feltalálók és szabadalmasok:

dr. Mózsik Gyula, 25%, Pécs (HU)

dr. Past Tibor, 25%, Pécs (HU)

dr. Szabó Leventéné, 18%, Pécs (HU)

dr. Szabó Levente, 12%, Pécs (HU)

dr. Görög Lászlóné, 5%, Budapest (HU)

dr. Jávör Tibor, 5%, Budapest (HU)

dr. Keszthelyi Zsuzsanna, 5%, Pécs (HU)

dr. Nagy Ágnes, 5%, Keszthely (HU)

(74) Képviselő:

dr. Görög Lászlóné, Budapest

(54)

**Eljárás biológiailag aktív krómkomplexet tartalmazó
étkezési rostkészítmény előállítására****KIVONAT**

A találmány biológiailag legalább 5–7%-ban hasznosuló anorganikus Cr(VI)-vegyületekből készített Cr(III)-komplexekeket és étkezési nyersrostot, valamint antioxidánst tartalmazó készítmények előállítására vonatkozik. Cr(VI)-vegyületként alkálifém-kromátokat, -dikromátokat vagy krómsavat használnak. A Cr(VI)-ionokat komplexképző jelenlétében redukálószerrel, célszerűen aszkorbinsavval redukálják Cr(III)-ionokká. Komplex-

képzőként nikotinsav, nikotinsavamid, pikolinsav, tirozin, cisztein, aszparaginsav, glutaminsav, hisztidin, leucin, glükóz-6-foszfát, glicerinfoszfát, glükóz-amin, triptofán, alanin vagy fenil-alanin szolgál. A biológiailag aktív krómvegyület és antioxidáns oldatát egyenletesen eloszlatják a nyersrost felületén, szárítják, majd tablettazzák vagy sachetté szerelik ki.

A találmány tárgya eljárás biológiailag aktív krómkompleket és étkezési rostot tartalmazó készítmények előállítására. A találmány ötszörös zsír-, tízszeres vízkötő képességű, minimum 75 tömeg% lipidmentesített nyersrosttartalmú, búza- vagy kukoricakorpából, vagy ezek keverékéből készített étkezési nyersrostot, biológiailag jól hasznosuló, egy vagy több krómkompleket tartalmazó készítmény előállítására alkalmas eljárásokat ismertet.

Ezek a készítmények részben a helytelen táplálkozási szokások következtében előálló étkezésszükséglet-hiányt, részben a mezőgazdasági termelés intenzifikálása nyomán a végtermékekben jelentkező krómhiányt, részben az élelmianyagok túlfínomítása és/vagy betegségek következtében fellépő relatív krómhiányt képesek fedezni.

A táplálkozástudomány és a kóréletlen fejlődése, eredményeik kölcsönös felhasználása következtében tudjuk, hogy egy egészséges ember napi étkezési rost-szükséglete 7–21 g, optimálisan 16 g. Biológiailag Cr(III) formájában hasznosuló – felszívódó és beépülő – krómszükséglete pedig 4–7 µg.

Az európai konyhatechnika és az étkezési szokások, mivel nagyrészt túlfínomított, az intenzifikált mezőgazdálkodás termékcsaládjából származó élelmiszer-alapanyagokat használnak, nem képesek biztosítani a fogyasztó élelmirost- és nyomelemszükségletét, így a krómszükségletét sem. Nem egy, a WHO által is hitelesített felmérés bizonyítja, hogy a gastroenterológiai és anyagcsere-megbetegedések egy része a rostban szegény táplálkozással, illetve a krómnak mint nyomelemnek a hiányával hozható összefüggésbe. A rostban szegény táplálkozás elhízást és vastagbélrákot, a krómhiány cukorbetegséget és zsírananyagcsere-zavart okozhat. Eme két nagy kórforma egyszerre is jelentkezhet, amely egyrészt bizonyítja a két táplálékalkotó fontosságát, másrészt egymással összefüggő voltát. Jelenleg vagy csak az élelmirostok, vagy csak a nyomelemek pótlására külön-külön alkalmas gyógyszerek, gyógyhatású készítmények, élelmiaditívók ismertek. Az elhízás, a diabétesz, a hyperlipidaemia gyakran egymással társuló kórképek. Indokoltnak látszik olyan készítmények előállításának kidolgozása, amely mindhárom kóroki tényező kialakulását gátolja.

A krómvegyületek élettani hatását számos irodalmi adat ismerteti. A 210 510 számú magyar szabadalmi leírás például mikroelemekkel dúsított, szilárd, vízoldható élesztőkivonat előállítását és hatóanyagként ezt tartalmazó kozmetikai és élelmiszer-ipari készítményeket ismertet.

A szabadalmi leírás szerint mikrobiológiai úton állítják elő a poli- vagy oligopeptid fémkomplexeket. A képződött komplexeket hatóanyagként élesztőkivonat formájában búzakupával együtt alkalmazzák.

Az ismertetett eljárás az általunk ismertetett eljárással nem ütközik. Hatóanyagai nem azonosak. Az eljárásunkban alkalmazott étkezési rost előnyösebb a búzakupánál, mivel emészthető szénhidrát-tartalma gyakorlatilag nincs, szemben a búzakuppa ~40 tömeg%-nyi emészthető szénhidrát-tartalmával. Készítményünk ezért diabéteszes betegek kezelésére is alkalmas.

A T/71 199 lajstromszámú magyar közzétételi irat szintén mikroelemeket szerves kötésben tartalmazó élesztők és belőlük készített kivonatok előállítására vonatkozik. A leírás beszámol az élesztőtenyésztés krómfelvételeiről is. Az irodalomból ismert, hogy az élesztősejtek a krómot elsősorban a „glükóztolerancia-faktorba” építik be, amelynek kémiai összetétele és szerkezete gyökeresen eltér az általunk ismertetett komplexek kémiai szerkezetétől.

A 4 767 704 számú amerikai szabadalom többek között krómsót is tartalmazó, szövettényésztéshez alkalmazható tápoldat előállításával foglalkozik, így az általunk ismertetett eljárással nem ütközik.

A 4 915 962 számú amerikai szabadalmi leírás nyomelemek – többek között krómot is tartalmazó – szervesen sókeverékeit használja a nyomelemhiány kompenzálására. A szervesen krómsók azonban az általunk ismertetett szerves komplexeknél lényegesen kisebb mértékben hasznosulnak.

Találmányunk kidolgozásához az a felismerés vezetett, hogy a nyersrost és króm hiányát pótoló készítmények kifejlesztéséhez egyrészt α-glikozidos kötéseket tartalmazó poliszacharidokban szegény (< 25%), legalább hétszeres víz- és háromszoros lipidmegkötő képességgel rendelkező rostalapanyagra, másrészt az emberi szervezetre nem mérgező, legalább 5–7%-os biológiai hasznosulással rendelkező krómvegyületre van szükség. Eljárásunk ilyen krómkompleket tartalmazó készítmény előállítására vonatkozik. A komponensek élettanilag előnyös tulajdonságai, azaz az élelmirost víz-, zsír- és salakanyagkötő képessége, a Cr(III)-vegyület rostból való kioldódása és biológiai-
lag előnyös paraméterei a végtermékben is megőrződnek.

A kritikus, legalább 5–7%-os biológiai hasznosulást elérő krómvegyület megtalálásának, illetve előállításának problémája a Cr(III)-ionok hatos koordinációs számmal rendelkező akvakomplex-képzési tulajdonságaiban gyökerezik. A Cr(III) akvakomplexek meglehetősen reakcióképtelenek, nagyméretű, szilárdan kötődő hidrátburkolatuk következtében biológiai transzportjuk és hasznosulásuk, azaz a lipid barrieréken keresztüli penetrációjukat követő beépülésük a biológiailag aktív vegyületekbe (pl.: foszfoglukomutázokba, glükóztolerancia-faktorba stb.) meglehetősen csekély. A fentiek ismeretében kézenfekvőnek látszott olyan nagy termodinamikai és kinetikai stabilitással rendelkező, szerves Cr(III)-komplex vegyületek alkalmazása, amely az emberi szervezetbe kerülve hosszú ideig nem alakul át Cr(III) akvakomplexeiké.

Az irodalomból tudjuk [J. of Inorg. Biochem. 49, 177–187, (1993)], hogy CrCl₃-ból és pikolinsavból kiindulva, vizes közegben vezetve a reakciót, Cr(III)-pikolinát komplex vegyületeket szintetizáltak, és terápiás célból alkalmaztak embereken is. Az így szintetizált vegyületek tisztasága, a komplexképzők bomlása és az előállításuknál alkalmazott hosszú konverziós idő miatt nehezen biztosítható. A szintézis bonyolultabb és nagyobb méretekben nehezebben kivitelezhető az általunk kidolgozott eljárásnál.

Az anorganikus Cr(III) hexaakvakomplex vizes közegben nehezen reagáltatható a számításba jöhető komplexképzőkkel. Az általunk ismertett eljárások további előnye, hogy a biológiailag jól felszívódó és hatékony $[\text{Cr(III)Y}_2 \times 4\text{H}_2\text{O}]^{3\oplus}$, illetve $[\text{Cr(III)Y}_3 \times 3\text{H}_2\text{O}]^{3\oplus}$ általános összetételekkel jellemezhető Cr(III)-komplex kationokat tartalmazó vegyületek előállítását Cr(VI)-vegyületekből kiindulva végezzük nem mérgező redukálószer egyidejű adagolása mellett. A 3^+ értékű kationok amfoter jellegűek. Az egyszerűség kedvéért a vegyületeket a későbbiekben csak kationokként említjük.

A találmány szerinti eljárás előnyének tekinthető az is, hogy a reakció alacsonyabb hőmérsékleten rövidebb konverziós idővel vezethető, mint a Cr(III)^{3⊕}-reaktáns alkalmazása esetén. A rövidebb konverziós idő és az alacsonyabb reakció-hőmérséklet miatt a mellékreakciók okozta szennyezések elhanyagolhatók.

A komplex vegyületekben az „Y”-nal jelzett ligandumok a következők lehetnek: nikotinsav, nikotinsavamid, pikolinsav, tirozin, cisztein, aszparaginsav, glutaminsav, hisztidin, leucin, glükóz-6-foszfát, glicerinfoszfát, glükóz-amin, triptofán, alanin, fenil-alanin.

Az ismertetendő példákban, amennyiben az anorganikus krómvegyület–ligandumvegyület aránya 1:2, illetve 1:3 molaránynak felel meg, úgy értelemszerűen a $[\text{Cr(III)Y}_2 \times 4\text{H}_2\text{O}]^{3\oplus}$, illetve $[\text{Cr(III)Y}_3 \times 3\text{H}_2\text{O}]^{3\oplus}$ általános összetételekkel jellemezhető Cr(III)-komplex kationokat tartalmazó vegyületeket kapjuk.

A találmányunkban ismertett eljárások előnye az is, hogy egyetlen készítményformában képes pótolni az étkezési rostokat (megőrizve az étkezési rostok előnyös víz- és lipidkötő képességét), és tudja mérsékelni a szervezet relatív krómhiányát.

A következőkben az általunk kidolgozott találmány néhány alkalmazási példáját ismertetjük anélkül, hogy igényünket ezekre korlátoznánk.

1. példa:

A $[\text{Cr(III)(pikolinát)}_2 \times 4\text{HO}_2]$ -aszorbát előállítása $\text{K}_2\text{Cr}_2\text{O}_7$ -ből

0,05 mol kálium-dikromát 40 °C-on telített, vizes oldatához 0,2 mol pikolinsav telített vizes oldatát lassú áramban, kevertetés mellett elegyítjük. Állandó keverés közben a reakcióelegyet 30 percen keresztül 40 °C-on tartjuk. A reakcióelegyhez járó keverő mellett 0,15 mol aszorbinsav 40 °C-on telített, vizes oldatát lassú áramban adagoljuk. Az adagolás befejeztét követően, a fenti körülmények között, a reaktánsokat még 30 percig hagyjuk hatni. A reakcióelegyet 1,0 mg/ml krómkoncentrációra állítjuk be, és a 8–10. példa szerinti krómtartalmú rostkészítmény előállítására használjuk, vagy a reakcióelegyet rotációs bepárlón szárazra pároljuk, a párlási maradékot pedig a továbbiakban hatóanyagként kezeljük.

2. példa:

A $[\text{Cr(III)(pikolinát)}_3 \times 3\text{H}_2\text{O}]$ -aszorbát előállítása $\text{K}_2\text{Cr}_2\text{O}_7$ -ből

Az 1. példa szerint járunk el, annyi különbséggel, hogy a pikolinsav 0,3 mólnyi mennyiségét alkalmazzuk 40 °C-on telített, vizes oldat formájában.

3. példa:

A $[\text{Cr(III)(pikolinát)}_2 \times 4\text{HO}_2]$ -aszorbát, $[\text{Cr(III)(pikolinát)}_3 \times 3\text{H}_2\text{O}]$ -aszorbát előállítása egyéb anorganikus krómvegyületekből

5 Az 1. vagy a 2. példa szerint járunk el, annyi különbséggel, hogy kiindulási vegyületekként 0,1 mol krómsav, vagy 0,05 mol nátrium-dikromát, vagy 0,1 mol nátrium (kálium)-kromát, vagy ezen alkotók sztöchiometriai reakcióegyenletnek megfelelő molarányú keverékét használjuk. A krómvegyület 40 °C-on telített, semleges vagy enyhén savanyú ($\text{pH} \approx 3$) vizes oldatát alkalmazzuk. A pH beállítása nátrium- vagy kálium-hidroxiddal, és/vagy -hidrogén-karbonáttal, és/vagy -karbonáttal történik.

4. példa:

A $[\text{Cr(III)(pikolinát)}_2 \times 4\text{HO}_2]$ -aszorbát, $[\text{Cr(III)(pikolinát)}_3 \times 3\text{H}_2\text{O}]$ -aszorbát előállítása alkoholos vizes oldatban

20 Az 1–3. példák valamelyike szerint járunk el, annyi különbséggel, hogy a reaktánsok oldószereként 50 térfogat%-os vizes etanolt alkalmazzuk.

5. példa:

25 A $[\text{Cr(III)(pikolinát)}_2 \times 4\text{HO}_2]$ -aszorbát, $[\text{Cr(III)(pikolinát)}_3 \times 3\text{H}_2\text{O}]$ -aszorbát előállítása alkoholos vizes oldatban

30 Az 1–3. példák valamelyike szerint járunk el, annyi különbséggel, hogy a reaktánsok oldószereként 80 térfogat%-os vizes etanolt alkalmazzuk.

6. példa:

A $[\text{Cr(III)Y}_2 \times 4\text{H}_2\text{O}]$ -aszorbát, illetve $[\text{Cr(III)Y}_3 \times 3\text{H}_2\text{O}]$ -aszorbát-komplexek előállítása egyéb komplexképzők alkalmazásával

35 Az 1–5. példák valamelyike szerint járunk el, annyi különbséggel, hogy komplexképzőként a következő vegyületek egyikét alkalmazzuk:

40 nikotinsav,
nikotinsavamid,
tirozin,
cisztein,
aszparaginsav,
glutaminsav,
45 hisztidin,
leucin,
glükóz-6-foszfát,
glicerinfoszfát,
glükóz-amin,
50 triptofán,
alanin,
fenil-alanin.

7. példa:

55 A biológiailag aktív krómvegyületek reakcióelegyeinek koncentrációja mikrohullámú besugárzás alkalmazásával

60 Az 1–6. példák szerint járunk el, annyi különbséggel, hogy az oldószer elpárologtatását dielektromos hevítéssel, azaz 2437,2 MHz átlagfrekvén-

ciájú állóhullámú besugárzás alkalmazásával valósítjuk meg.

8. példa:

Biológiailag aktív krómvegyületet és étkezési nyersrostot tartalmazó készítmény előállítása vákuumszáritással

Ötszörös zsír-, tízszeres vízkötő képességű, minimum 75 tömeg% lipidmentesített nyersrosttartalmú, búza- vagy kukoricakorpából (vagy azok keverékéből) előállított nyersrost – 30–100 µ szemcseméretre aprított – 100 g-ját dagasztóedénybe tesszük. 200 ml 40 °C-os 80 térfogat% etanolt és 20 térfogat% vizet tartalmazó elegyben az 1–6. példák valamelyike szerint előállított 5,00 mg krómot tartalmazó krómkomplexet és 1,5 g aszkorbinsavat oldunk. A hatóanyagok oldatát egyenletes eloszlásban, valamely ismert eljárást követve a rostanyagba dagasztjuk. A bedagasztott anyagot mechanikus keverő alkalmazásával még 30 percig homogenizáljuk. Végül a nedves terméket 40 °C-on vákuumszáritóban tömegállandóságig szárítjuk. A száraz terméket élelmiszer-ipari fólia felhasználásával 2,0 g-os adagokban, vákuumsomagolási technikát alkalmazva sachetté szereljük ki.

9. példa:

Biológiailag aktív krómvegyületet és étkezési nyersrostot tartalmazó készítmény előállítása vákuumszáritással

A 8. példa szerint járunk el, annyi különbséggel, hogy 10 mg krómot tartalmazó krómkomplexet alkalmazunk, és a tömegállandóságig szárított terméket 0,5 g-os egységekben szereljük ki.

10. példa:

Biológiailag aktív krómvegyületet és étkezési nyersrostot tartalmazó készítmény előállítása dielektromos vagy infraszáritást alkalmazva

A 8–9. példák szerint járunk el, annyi különbséggel, hogy a termék szárítását 2437,2 MHz átlagfrekvenciájú állóhullámú besugárzással vagy infraszáritással valósítjuk meg. Infraszáritás esetén inert védőgázt (CO₂, N₂, Ar) alkalmazunk, és a szárítandó fázis hőmérsékletét nem engedjük 40 °C fölé emelkedni.

A mesterséges gyomornedvvel végzett kísérletek tanúsága szerint a rostra felvitt krómnak 80 tömeg%-a tízperces inkubációt követően a folyadékfázisban található. A kísérleteket egy kiszerezési egység és 100 ml mesterséges gyomornedvvel a gyógyszeripari kioldódási vizsgálatokhoz szabványosított készülékben 37 °C-on, 200 rpm-el végeztük. A folyadékfázis krómkoncentrációját fotometriásan határoztuk meg. A kísérletek meggyőzően bizonyítják, hogy a rost reverzibilisen köti a krómtartalmú hatóanyagot.

SZABADALMI IGÉNYPONTOK

- 15 1. Eljárás biológiailag aktív krómkomplexet és étkezési rostot tartalmazó készítmény előállítására, *azzal jellemezve*, hogy 30–100 µm szemcseméretre aprított és frakcionált búza- vagy kukoricakorpából, vagy azok keverékéből előállított nyersrost felületére 10–100 µg
- 20 fémkróm/g nyersrostmennyiségben élelmiszer-ipari oldószerben feloldott szerves Cr(VI)-vegyületből készített $[\text{Cr(III)Y}_2 \times 4\text{H}_2\text{O}]^{3\oplus}$ vagy $[\text{Cr(III)Y}_3 \times 3\text{H}_2\text{O}]^{3\oplus}$ általános összetételekkel jellemezhető komplex ionokat – ahol Y: nikotinsav, nikotinsavamid, pikolinsav,
- 25 tirozin, cisztein, aszparaginsav, glutaminsav, hisztidin, leucin, glükóz-6-foszfát, glicerín-foszfát, glükóz-amin, triptofán, alanin, vagy fenil-alanin komplexképző ligandumokat jelenti –
- 30 tartalmazó vegyületeket és 10–50 mg/nyersrost mennyiségben antioxidánst viszünk fel, a nedves terméket szárítjuk, tablettázzuk vagy sachetként szereljük ki.
- 35 2. Az 1. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy a szerves Cr(VI)-vegyületekből, célszerűen alkálifém-kromátokból, vagy -dikromátokból, vagy krómsavból a Cr(VI)-ionokat komplexképző jelenlétében redukálószerrel, célszerűen aszkorbinsavval redukáljuk Cr(III)-ionokká.
- 40 3. A 2. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy a Cr(VI)-ionok redukcióját a reaktánsok tömény, célszerűen a reakció hőmérsékletén telített vagy félig telített vizes vagy alkoholos-vizes oldataival, 15–50 °C-on végezzük.