



EESTI VABARIIK

PATENDIAMET

(11) **EE-EP 1 605 957 B1**

(51) Int. Cl.
A61K 36/48 (2006.01)
A61P 3/10 (2006.01)

(12) **EESTIS KEHTIVA EUROOPA PATENDI
 PATENDIKIRJELDUSE TÕLGE**

(10) Registreeringu number: E002095	(73) Patendiomanik: INDENA S.p.A. Viale Ortles, 12 20139 Milano, IT
(11) Patendikirjelduse tõlke number: EE-EP 1 605 957	(72) Leiutise autorid: MORAZZONI, Paolo Viale Ortles, 12, I-20139 Milano, IT DURANTI, Marcello Via Teodosio, 66, I-20131 Milano, IT
(30) Prioriteediandmed: 11.02.2003 IT MI20030237	(74) Patendivolinik: Enn Urgas Patendibüroo Turvaja OÜ Liivalaia 22, 10118 Tallinn, EE
(96) Euroopa patenditaotluse esitamise kuupäev: 06.02.2004	
(96) Euroopa patendi-taotluse number: 04708771.3	
(97) Euroopa patendi väljaand-misest teatamise kuupäev: 09.04.2008	
(97) Euroopa patendi number: EP 1 605 957	
Patendikirjelduse tõlke esitamise kuupäev: 27.05.2008	
Patendikirjelduse tõlke avalikustamise kuupäev: 15.08.2008	

(54) **Lupliini konglutiini kasutamine II tüüpi diabeedi raviks**

LUPIINI KONGLUTIINI KASUTAMINE II TÜÜPI DIABEEDI RAVIKS

LEIUTISE VALDKOND

Käesolev leiutis käsitleb lupiini gamma-konglutiini kasutamist II tüüpi diabeedi raviks.

TEHNILINE TAGAPÕHI

- 5 Lupiini (*Lupinus albus*), üheaastast taime, mis kuulub klassi *Leguminosae*, on kasvatatud ammustest aegadest Vahemerepiirkonnas ja Lähis-Idas selle seemnete pärast, mida on kasutatud nii toiduks (nende märkimisväärse valgusisalduse tõttu) kui ka traditsioonilises meditsiinis ussirohuna ning parasiitidevastase ainaena.

10 Lupiin seemned sisaldavad toksilisi kinolisidiintuumaga alkaloide nagu lupaniin, 13-oksülupaniin, multifloriin ja selle derivaadid, ning metüülalbiin, mis teadaolevalt avaldavad kesknärvisüsteemile allasuruvat ning halvavat toimet. Mainitud alkaloide, millest tuleneb lupiiniseemnete mõru maitse, ja mida on suurtes kogustes metsiku lupiini seemnetes, kuid väikestes kogustes niinimetatud magusas lupiinis (*Lupinus albus*), võib eemaldada matsratsioonil vees.

- 15 Valdavaks valgufraktsiooniks lupiini seemnetes on globuliinifraktsioon, mida on hinnanguliselt 87% üldmassist. Mainitud fraktsioon koosneb vees lahustuvatest valkudest, mis on lahustuvad ka lahjendatud soolalahustes (*Duranti et al. Phytochemistry, 20, 2071-2075, 1981*). Gamma-konglutiin moodustab üldisest globuliinide hulgast arvestuste kohaselt umbes 6%. Valgu näivaks molekulmassiks, 20 määratuna geel-filtratsiooni teel, on ligikaudu 199000 Da (*Duranti et al. in: Lectins: Biology, Biochemistry, Clinical-Biochemistry-Vol.11 (Van Driesche E, Rougè P, Beeckams S, Bog-Hansen TC eds.)1997, Textop Publ., Hellerup, Denmark, pp. 881-85, 1997*). Gamma-konglutiin koosneb monomeeridest, mille näiv molekulmass on 47000 Da. Monomeeri redutseerimine näitab, et see koosneb kahest polüpeptiidahelast, 25 vastavalt näiva molekulmassiga 30000 Da ja 17000 Da, mis on omavahel seotud disulfiidsillaga (*Restani et al. Phytochemistry, 20, 2077-2083, 1981*).

Lupiini gamma-konglutiinile on natiivsetes ja denaturantsetes tingimustes saadud molekulmasside alusel pakutud tetrameerset struktuuri. Gamma-konglutiini kergel

subühikul puuduvad kovalentselt seotud süsivesinikud, samas on raske subühik leitud olevat glükosüülitud.

Aminohappeline koostis erineb oluliselt enamuse lupiini varuvalkude koostisest (*Restani et al. 1981*, ülalpool). Tegelikult sisaldab gamma-konglutiin hulka sulfaaditud aminohappeid ja olulist kogust lüsiini, treoniini ja trüptofaani, ja on näidanud ennast väga vastupidavana proteolüüsi suhtes nii endogeensete kui eksogeensete proteaaside korral (*Duranti, Narhung, 30, 271-274, 1986*).

Teadmised valgu aminohapete järjestustest (*Scarafoni et al., Biochim. Biophys. Acta 1519, 147-151, 2001*) võimaldavad välistada mis tahes järjestuse homoloogia varuvalkude, katalüütiliste või struktuursete valkudega, mis võivad olla pärit ka teistest allikatest. Gamma-konglutiinil esineb homoloogiat või sarnasusi muude valkudega nagu soja BG7S (70% homoloogia) (*Kagawa et al., Febs Letters, 226, 145-149, 1987; Komatsu et al., Biosci. Biotech. Biochem. 58, 1705-1706, 1994*) ja EDGP, mis on porgandiseemnetest pärit glükovalk (58% homoloogia) (*Satoh et al., Planta, 188, 432-438, 1992*) ning mille toime vajab veel selgitamist.

Lupiini täisekstrakti kasutamist hüpopglükeemilise ainenä on kirjeldanud Horvath (*J. Pharmacol. (Amer.), 38, 303, 1930*), pakkudes seda asendusaineks insuliinile kergest kuni keskmise melliitdiabeedi korral. Järgnevalt identifitseerisid Clementi ja Torrissi (*Boll. Soc. It. Biol. Sper., 9, 1004, 1935 e Arch. Fisiol., 34, 290, 1935*) alkaloidis lupaniin hüpopglükeemiliselt toimiva aine, mille toime osutus siiski põgusaks.

Valge lupiini seemnete ekstraktide hüpopglükeemilist toimet *in vitro* on kirjeldanud ka Pereira *et al.* (*Biomedical Research 22 (2) 103-109, 2001*); kuid need ekstraktid olid valmistatud lupiini seemnete kahetunnisel keetmisel, mis põhjustab valgu, eriti gamma-konglutiini, denatureerumist.

Lupiinijahu hüpopglükeemilist toimet on hiljuti kirjeldanud ka Mario Villaroel *et al.*, (*Archivos Latinoamericanos de Nutrición, Vol. 46, N. 3, 1996, pp. 234-237*), soovitudes kasutada lupiinijahu sisaldavat ploomimoosi diabeetikutele mõeldud dieettoiduna.

Mis puutub gamma-konglutiini, on Duranti *et al.* (*Phytochem. 56(6), 529-533, 2001*) kirjeldanud selle võimet interakteeruda erinevate metallidega. Neutraalse pH korral on

gamma-konglutiinil kõige suurem afiinsus Zn^{2+} ionide suhtes. Veelgi enam, gamma-konglutiini on seotud afiinsuskromatograafia kolonni Zn^{2+} ja Ni^{2+} kompleksina; seotud valku võib elueerida, kasutades puhverdavaid aineid pH väärtusel 6 või EDTA lahust või imidaasooli sisaldavaid lahuseid. Gamma-konglutiini metall-afiinsuskolonne
 5 retentsioonikõverad ühilduvad histidiini kõrvalrühma ($pK_a = 6$) tiitrimiskõveraga.

Siiski ei ole praeguseks ajaks avalikustatud gamma-konglutiini kasutamist II tüüpi diabeedi raviks.

Vastavalt käesolevale leiutisele on leitud, et lupiini gamma-konglutiin ning samuti ka valgud, millel esineb lupiini gamma-konglutiiniga üle 50% homoloogiat, avaldavad
 10 märkimisväärset hüpopglükeemilist toimet.

Tuntud valkude näideteks, millel esineb lupiini gamma-konglutiiniga üle 50% homoloogiat, on soja BG7S (70% homologia) (*Kagawa et al., Febs Letters, 226, 145-149, 1987; Komatsu et al., Biosci. Biotech. Biochem. 58, 1705-1706, 1994*) ja EDGP (58% homologia) (*Sato et al., Planta, 188, 432-438, 1992*).

15 Gamma-konglutiin ja homoloogsed valgud on osutunud ka väga tõhusateks plasmakõverate alandamisel rottidel pärast glükoosi manustamist.

Seega käsitleb käesolev leiutis lupiini gamma-konglutiini kasutamist ravimi valmistamiseks, mis on ette nähtud II tüüpi diabeedi raviks.

20 Veel käsitleb käesolev leiutis ravim- või toitekompositsioone, mis sisaldavad lupiini gamma-konglutiini.

Lupiini gamma-konglutiin esineb kas praktiliselt puhta valguna või lupiini valguseguna või mainitud gamma-konglutiini sisaldava ekstraktina. Praktiliselt puhas tähendab tüüpilisel juhul kontsentratsiooni, mis on üle 80 massi%, eelistatult üle 90 massi%.

Gamma-konglutiini võib saada meetodil, mis on skemaatiliselt esitatud joonisel 3.

25 Mainitud meetodi kohaselt lupiinid purustatakse, terad vabastatakse kestadest ja helvestatakse, ning õli eemaldatakse ekstraktsioonil solventidega. Seejärel allutatakse õlist vabastatud helbed ekstraktsiooniprotsessile A happelistes tingimustes, et saada rafinaat A ja happeline ekstrakt A, mis omakorda allutatakse järgnevatele tötlustele.

Lähtudes rafinaadist A, viiakse läbi järgmised etapid:

- B) kaks järjestikust rafinaadi A ekstraktsiooni nõrgalt leeliselistes tingimustes, et saada rafinaat B, mis visatakse ära, ja ekstrakt B;
- C) valkude sadestamine ekstraktist B hapetega töötlemisel;
- 5 D) valkude fraktsioonimine, tahkete valkude eemaldamine ja supernatandi (SP), mida kasutatakse hilisemas töötlustapis, selitamine.

Samal ajal, lähtudes happelisest ekstraktist A, mis saadi happelisest ekstraktsiooni-protsessist A, viiakse läbi järgmised etapid:

- E) ekstrakti A selitamine selge ekstrakti (AEP) saamiseks;
- 10 F 1) AEP ultrafiltratsioon F1-jääklahuse saamiseks;
- F2) SP ja F1-jääklahuse ühendamisel saadud segu diafiltratsioon DFP jääklahuse ja F2-permeaadi (mis visatakse ära) saamiseks;
- G) DFP pastöriseerimine ja pihustus-kuivatus natiivse gamma-konglutiini (NCGP - *native conglutin gamma*) saamiseks.

- 15 Gamma-konglutiiniga läbiviidid farmakoloogiliste katsete tulemused on esitatud alljärgnevalt.

Lupiini gamma-konglutiini hüpoplükeemilist toimet testiti rottidel, võrreldes seda metformiiniga (võrdlusstandard).

Näide 1

- 20 Kasutati isaseid CD tõugu rotte algkaaluga 275-300 g. Loomad paigutati makroloonist puuridesse, mille keskkonda reguleeriti automaatselt valguse (tsüklil, milles oli 12 tundi valgustust/12 tundi pimedust), temperatuuri (21 ± 1 °C) ja õhuniiskuse ($60 \pm 5\%$) suhtes.

- Kasutati lupiini gamma-konglutiini, mis oli valmistatud vastavalt näites 2 kirjeldatule. 100 rott (jaotatuna 5 rühma, milles igas oli 30 looma) töödeldi eelnevalt (aeg - 30 min)
- 25 järgmisel viisil:

Rühm 1:	kandja (1% karboksümetüültselluloos [CMC]; 2 ml/kg os)
Rühm 2:	lupiini gamma-konglutiin (50 mg/kg os 1% CMC-s)
Rühm 3:	lupiini gamma-konglutiin (100 mg/kg os 1% CMC-s)
Rühm 4:	lupiini gamma-konglutiin (200 mg/kg os 1% CMC-s)
Rühm 5:	metformiin (50 mg/kg os 1% CMC-s)

Kõigile rottidele manustati järgnevalt (aeg 0 min) suu kaudu glükoosi (2 g/kg), et tõsta glükoositaset plasmas.

Vahetult enne glükoosi manustamist (aeg 0 min) ja 30, 60 ja 90 min pärast glükoosi manustamist, tuimastati kõik loomad (n = 5 rotti iga aja puhul) naatriumtiopentaaliga (50 mg/kg *i.p.*) ja õõnesveenist võeti 5 ml verd. Vereproovid koguti süstlatesse, mis sisaldasid EDTA lahust (7,5 mM) antikoagulandina, ja tsentrifugeeriti kohe (2000 g x 10 min temperatuuril 4 °C), et saada glükoosi ensümaatilise kvantifitseerimise jaoks vajalik plasma.

10 Glükoosi kvantifitseerimine roti plasmas viidi läbi ensümaatilise testi abil (absorptsioon 505 nm juures) kolme paralleelkatsega ja glükoosi kontsentratsiooni väljendati ühikutes mg/dl.

Täpsemalt kasutati ensümaatilist komplekti *Glucose-Trinder* firmalt *Sigma Aldrich* (kat. 315-500), mis sisaldas kõiki Trinderi reaktsiooni (glükoosi-oksüdaasi meetod) jaoks vajalikke reagente.

20 Veelgi enam, nii spektrofotomeetri kalibreerimise kui ka erinevate plasmaproovide näitude lugemise kvaliteeti kontrolliti standardreagentidega firmalt *Sigma-Aldrich* (*Calibrator*, kat. A-2539; *ACCUTROL Normal*, kat. A-2034; *ACCUTROL Abnormal*, kat. A-3034). Kasutati näite 2 lupiini gamma-konglutiini. Metformiin, karboksümetüültselluloos ja mitmesugused glükoosi kvantifitseerimise komplektid, mida kasutati kvaliteedi kontrollimiseks ning seadme kalibreerimiseks, saadi firmalt *Sigma-Aldrich* (Milano, Itaalia).

Kõik tabelites toodud väärtused on esitatud kui keskmine \pm keskmine standardhälve (M.S.E - *mean standard error*). Rühma 1 (kandjaga töödeldud rotid) ja rühmade 2, 3, 4 ja 5 (lupiini gamma-konglutiini erinevate kontsentratsioonidega või metformiiniga töödeldud rotid) võrdluse statistiline analüüs viidi läbi kõvera väärtuste alla jäävate piirkondadega (joon. 2), esiteks varieeruvuse analüüsiga (üks võimalus) ja seejärel paljude võrdlustega Dunnett'i testiga (kahe sabaga). Erinevused loeti olulisteks, kui $P < 0,05$.

Tulemused

Joonised 1 ja 2 kirjeldavad kokkuvõtvalt katsete tulemusi.

10 Glükoosi suukaudne manustamine 2 g/kg suurendas kontroll-rottide puhul (kandja) glükoositaset plasmas 2,7 korda (232 ± 18 mg/dl juures 85 ± 6 ; $P < 0,001$). Mainitud suurenemine saavutas maksimumi 30 min pärast glükoosi manustamist, seejärel vähenes see järkjärgult kuni 90 min (joon. 1).

15 Lupiini gamma-konglutiiniga eeltöödeldud rottidel, kellele seda manustati 30 min enne glükoosi doosiga 50, 100 ja 200 mg/kg os, ilmnes märkimisväärne, doosist sõltuv plasma glükoositaseme tõusu vähenemine (joon. 1 ja 2).

20 Täpsemalt, vaadeldes kõvera alla jääva piirkonna (AUC - *area under the curve*) väärtusi, mis on esitatud joonisel 2, on näha, et efekt, mis saavutati lupiini gamma-konglutiiniga 200 mg/kg os (AUC = 2090 ± 238), oli võrreldav ja mitte oluliselt erinev rühma 5 (50 mg/kg os metformiiniga eeltöödeldud loomad) puhul saavutatud efektist (AUC = 1565 ± 201).

Saadud tulemused näitavad selgesti, et rottide eeltöötlemine lupiini gamma-konglutiiniga vähendab oluliselt glükoosi 2 g/kg manustamise tagajärjel tekkinud plasma glükoositaseme suurenemist.

25 **Näide 2**

Lupiinihelveste valmistamine

Umbes 4500 kg lupiine purustati ja teradest eemaldati kestad, saades nii 3440 kg teri ja 1060 kg kestadid. Purustatud terad helvestati valtsveskis, mille völli temperatuuri hoiti

valgu denaturatsiooni vältimiseks alla 40 °C. Saadi kollased kettakujulised helbed, mille puistetihedus oli 300 kuni 330 kg/m³.

Õli ekstraheerimine

500 kg etapis a) saadud helvestega täideti 900 mm diameetriga verikaalne toru kõrguseni
5 2 m ja helbed vabastati õlist perkolatsioonil heksaaniga. Ekstraheerimismenetlust korrati
4 korda ja see koosnes:

- 1) perkolatsioonist valge heksaaniga kuni tsisternist saadi tagasi 500 l segu,
- 2) segu uuesti ringlusse suunamisest 15 min jooksul,
- 3) vedelikuportsjonite väljajuhtimisest 15 min jooksul etappides 1 kuni 3 ja 30 min
10 jooksul viimases ekstraheerimisetapis.

Õlist vabastatud helvestesse jäänud heksaan eemaldati vaakumis (250 mbar) segamisega
150 min jooksul, kuni heksaani lõplikuks sisalduseks oli 250 ppm, mida vähendati
järgnevalt õhu läbipuhumisega kuni 50 ppm. Saadi umbes 430 kg valgeid helbeid.

A) Valgukstraktsioon happelistes tingimustes

15 185 kg valgeid helbeid suspendeeriti 1800 l külmas happelises vees pH väärtusega
4,5-4,8 ja temperatuuril 13,5 kuni 15,2 °C, segades mehaaniliselt kiirusega 55 rpm, ja
ekstraheeriti 1 tunni jooksul. Ekstraktsiooni vältel hoiti pH väärtus happelises piirkonnas
umbes 23,6 l 3M HCl abil. Tsentrifugimisel saadi 385 kg rafinaati A ja 1600 l happelist
ekstrakti A.

B) Valgukstrakti eraldamine rafinaadist kergelt leeliselistes tingimustes

Esimeses etapis ekstraheeriti 385 kg rafinaati A 900 l veega, mille pH väärtus oli 7,2-7,4
ja temperatuur vahemikus 28,2 kuni 31,5 °C, segades segu 1 tunni jooksul mehaaniliselt
kiirusega 60 rpm. Lahusesse lisati 50 ml vahutamist vastast ainet *Struktol SB 2010*.
Ekstraktsiooni vältel hoiti pH väärtus aluselises piirkonnas umbes 19,6 l 3M NaOH
25 lahuse abil.

Tsentrifugimisel eraldati rafinaadist umbes 945 l valgukstrakti.

Teises etapis ekstraheeriti tsentriguugimisel saadud rafinaati 540 l veega, mille pH väärtus oli 7,3-7,4 ja temperatuur vahemikus 29,0 kuni 32,0 °C, 15 min jooksul. Ekstraktsiooni vältel hoiti pH väärtus aluselises piirkonnas umbes 0,3 l 3M NaOH lahuse abil. Saadi umbes 595 l valguekstrakti II ja 242 kg rafinaati B.

- 5 Valguekstraktid I ja II segati kokku, saades 1450 l valguekstrakti B.

C) Valkude väljasadestamine valguekstraktist happelistes tingimustes

Valguekstraktile B (1540 l) lisati 16 l 3M HCl lahust, et reguleerida pH väärtusele 4,6-4,5, ja 50 ml ülalmainitud vahutamistvastast ainet, segades mehaaniliselt kiirusega 85 rpm. Valgud sadenesid välja isoelektrilise punkti juures (pH 4,5).

- 10 D) Sadestatud valkude eraldamine supernatandist

Etapist C) saadud valgu dispersiooni (umbes 1550 l), milles oli tahke aine sisaldus vahemikus 11,0 kuni 11,5 mahu%, lahutamiseks kasutati ketas-tüüpi separaatorit pöörlemiskiirusega 6830 rpm. Tahke aine sisaldus saadud selges ekstraktis oli 0,0 kuni 0,1 mahu%. Eraldati umbes 1330 l selget supernatanti (SP) ja 213 l pulpi. Kuivaine sisaldus selges supernatandis oli 0,4-0,5% ja kuivaine sisaldas kokku 70% valku.

- 15 E) Happelise ekstrakti A selitamine

Happelise ekstraktsiooni etapist A saadud happelise ekstrakti A (1600 l), milles kuivaine sisaldus oli vahemikus 2 kuni 2,5 mahu%, selitamiseks kasutati ketas-tüüpi separaatorit pöörlemiskiirusega 7500 rpm. Tahke aine sisaldus saadud selges ekstraktis oli 0,1 kuni 0,15 mahu%. Eraldati umbes 1500 l selget ekstrakti (AEP) ja 100 l pulpi. Tahke aine sisaldus selges ekstraktis (AEP) oli 2,2-2,5% ja kuivaine sisaldas kokku 25% valku.

- 20 F1) Selge ekstrakti (AEP) ultrafiltratsioon

700 l AEP lahuse pH reguleeriti väärtuselt 4,5 kuni väärtuseni 6,0-7,0 ja kontsentreeriti ultrafiltratsioonil läbi membraani rõhuga 3 bar 40 °C juures, kuni lõplik ruumala oli vähenenud esialgse ruumalaga võrreldes 10 korda.

F1-jääklahuses oli kuivaine sisaldus ligikaudu 7%, ja kuivaine sisaldas kokku 50% valku. F1-permeaat visati ära.

F2) SP ja AEP diafiltratsioon

233 l etapist D) saadud selge supernatant (SP) lisati etapiviisiliselt F1-jääklahusele ning
5 segu suunati uuesti ringlusse läbi membraani, kuni selle ruumala oli vähenenud esialgse
jääklahuse ruumalani. Pärast viimast lahjendusetappi jätkati retsirkulatsiooni, kuni
kuivaine sisaldus diafiltritud jääklahuses (DFP) jõudis maksimaalse tasemeni, milleks oli
14,5 kuni 15,0%, ja kuivaine sisaldas kokku umbes 84% valku. F2-jääklahus visati ära.

G) NCGP saamine pastöriseerimise ja pihustus-kuivatuse teel

10 Diafiltritud jääklahuse (DFP) pH reguleeriti väärtuselt 6,5 kuni väärtuseni umbes 5,2,
kuumutati temperatuurini 40-65 °C soojusvahetis, mis koosnes kattega torust sisemise
diameetriga 6 mm, ja oli suunatud pihustus-kuivatisse. Sissejuhitava õhu temperatuur
reguleeriti väärtuseni 195 °C ja DFP sissejuhtimise kiirus oli 8 kuni 10 l tunnis. Kuiv
pulbriline materjal eraldati õhuvoolust tsüklonseparaatori abil. Kuivaine sisaldus oli
15 vahemikus 94,0 kuni 95,2%. 40 l DFP-st saadi ligikaudu 4,5 kg natiivset gamma-
konglutiini (NCGP).

Antud meetodil valmistatud gamma-konglutiin sisaldab 84,7% valkuseid, 0,6% õli ja
6,4% kuivainet. Kuivaine sisaldab arvutuslikult 8,3% lämmastikuvabu aineid (NFE).
NCGP lämmastiku lahustuvusindeks on 72,5% pH väärtuse 7 juures 1% vesilahuses.

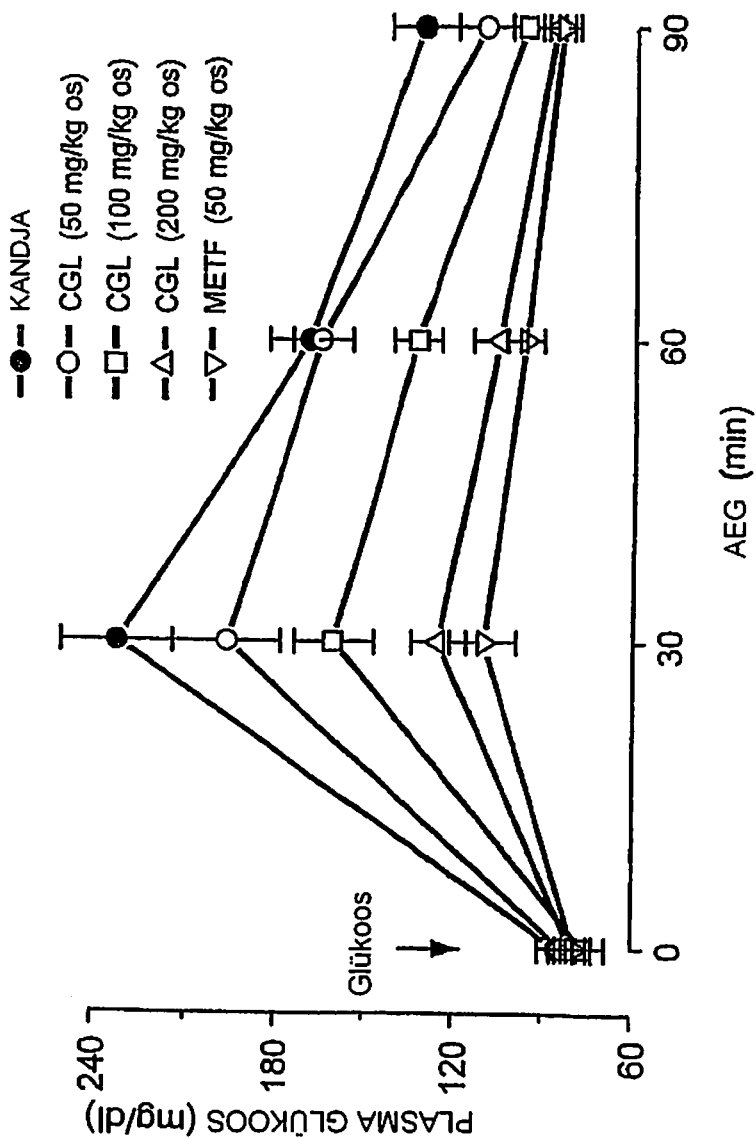
20 Käesoleva leiutise kohaselt manustatakse gamma-konglutiini suukaudselt, kas eraldi või
kombinatsioonis muude kasulike või täiendava toimega ainetega, valmistatuna tablettide,
kapslite, graanulite, pulbrite, siirupite ja muu sarnase kujul. Ravimpreparaadid
valmistatakse tavapärase menetluste teel, kasutades erialaselt tuntud ingrediente nagu
abiained, ligandid, lagundavad ained, lubrikandid, stabilisaatorid ja muud sarnased.
25 Annustamine võib olla erinev, sõltuvalt sümptomitest, patsiendi kehakaalust, haiguse
tõsidusest ja muust sarnasest. Täiskasvanud inimpatsiendi puhul varieerub lupiini
gamma-konglutiini päevane koguanus 150 kuni 750 mg, eelistatult 50 kuni 250 mg, kas
ühe või mitme doosina, näiteks üks kuni kolm korda päevas.

PATENDINÕUDLUS

1. Lupiini gamma-konglutiini kasutamine ravimi valmistamiseks, mis on ette nähtud II tüüpi diabeedi raviks.
2. Nimetatud gamma-konglutiini sisaldava lupiini valgusegu või ekstrakti kasutamine
5 vastavalt nõudluspunktile 1.
3. Ravim- või toitekompositsioonid, mis sisaldavad aktiivse ingrediendina lupiini gamma-konglutiini.
4. Nõudluspunktile 3 vastavad ravim- või toitekompositsioonid, mille koostisse kuulub nimetatud lupiini gamma-konglutiini sisaldav lupiini valgusegu või ekstrakt.
- 10 5. Lupiini gamma-konglutiin kui terapeutiline agens.
6. Lupiini gamma-konglutiin kui hüpoglükeemiline agens.

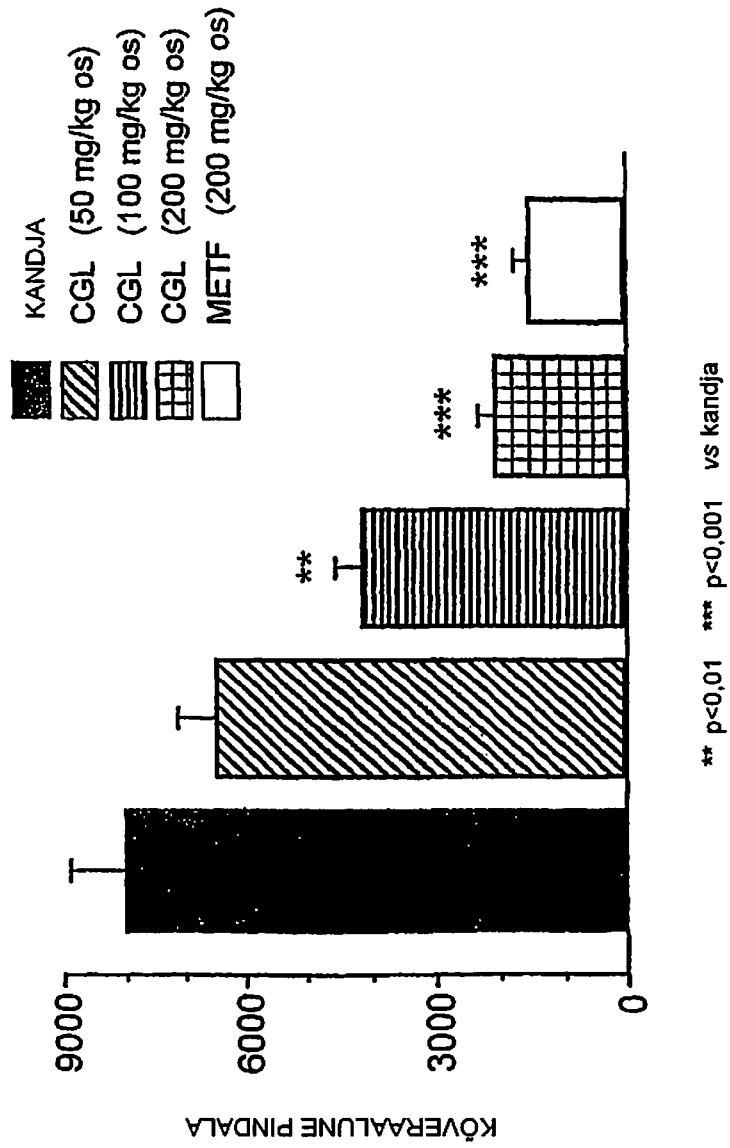
Joonis 1
Lupiini gamma-konglutiini (CGL) ja metformiini (METF)
hüpogükeemiline toime rottidel

Iga punkt tähistab 5 roti keskmist ± MSE



Joonis 2
Lupliini gamma-konglutini (CGL) ja metformiini (METF)
hüpoglükeemiline toime rottidel

Joonisel 1 esitatud kõverate alused pindalad (0 kuni 90 min)



Joonis 3

