

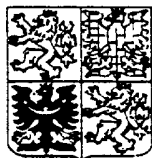
PATENTOVÝ SPIS

(11) Číslo dokumentu:

281 823

ČESKÁ
REPUBLIKA

(19)



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(21) Číslo přihlášky: **2553-93**

(22) Přihlášeno: 15. 05. 92

(30) Právo přednosti:
28. 05. 91 US 91/705832

(40) Zveřejněno: 13. 07. 94

(47) Uděleno: 10. 12. 96

(24) Oznámeno udělení ve Věstníku: 12. 02. 97

(13) Druh dokumentu: **B6**

(51) Int. Cl.⁶:

A 61 K 33/06

A 61 K 33/30

A 61 K 33/32

A 61 K 33/34

A 61 K 31/59

A 61 K 31/565

A 23 L 1/304

A 23 L 1/303

(73) Majitel patentu:
THE PROCTER AND GAMBLE COMPANY,
Cincinnati, OH, US;

(72) Původce vynálezu:
Andon Mark Benson, Fairfield, OH, US;

(54) Název vynálezu:
**Minerální a vitaminový doplněk
pro výstavbu kostí**

(57) Anotace:
Minerální a vitaminový doplněk pro výstavbu kostí, obsahuje jednotkovou dávkovou směs obsahující: a) 100 až 1000 mg vápníku ve formě karboxylátu, který je vybrán ze skupiny sestávající z citranu, jablečnanu, mléčnanu a jejich směsí, s výhodou s molárním poměrem vápník:citran:jablečnan od 2:1:1 do 8:2:1, b) od 0,5 do 5 mg mědi ve formě soli, c) od 1,5 do 30 mg zinku ve formě soli, d) od 1 do 8 mg manganu ve formě soli a e) od 0,6 do 25 mg vitamínu D, s výhodou tak, aby D vitamin byl přítomen v množství 0,15 až 5 mg na dávkovou směs, a to ve formě metabolitů a prekursorů vitamínu D vybraných ze souboru, který zahrnuje 1 α , 25-di(OH)2-vitamin D, 25-OH-vitamin, 1 α -OH-vitamin D2 nebo D3. Tyto doplňky, které poskytují alespoň 25 % doporučené denní dávky vápníku, stopových prvků a vitaminů, se používají vedle normální stravy. Tyto doplňky jsou užitečné pro zvýšení růstu kostí a pro léčení úbytku kostí souvisejícího s věkem a některými dalšími chorobami (např. osteoporosou) u lidí i u zvířat.

CZ 281 823 B6

Minerální a vitaminový doplněk pro výstavbu kostí

Oblast techniky

Tento vynález se týká minerálního a vitaminového doplňku pro výstavbu kostí, který obsahuje stopové prvky zvláště měď, mangan a zinek, a vitamin D. Tyto doplňky jsou užitečné pro zvýšení růstu kostí a pro léčení úbytku kostí souvisejícího s věkem. Mohou být používány spolu s potravinami a nápoji nebo se mohou brát jako orální pevné nebo kapalné doplňky.

Dosavadní stav techniky

Používání vitaminových doplňků a doplňků s prvky je samozřejmě jak u lidí, tak v oblasti veterinární. Některé diety, těžká fyzická cvičení a chorobné stavy mohou vyžadovat příjem značných množství minerálních látek a vitaminů navíc vedle dávek, které jsou obvykle získávány normální stravou. Doplňky vitaminů a minerálů jsou primárně důležité pro ty, kteří nemají přiměřenou dietu (stravu), včetně rostoucích dětí. Starší dospělí mají další potřebu vápníku, aby se zabránilo ztrátě kostí, ke které dochází jako normální důsledek procesu stárnutí. Zvláště ženy v postmenopauze potřebují další vápník vzhledem k hormonálním změnám, které mohou urychlovat rychlost ztráty kostí, což vede k dalšímu zmenšení hmoty kostí.

Stopovými prvky, které ovlivňují růst kostí, jsou měď, zinek a mangan. Vysoce žádoucí je doplnění stravy o tyto prvky spolu s vysoce dostupným zdrojem vápníku. V mnoha případech, kdy je žádoucí zvýšený příjem prvků, jsou užitečné komerčně dostupné doplňky prvků. Většina těchto multivitaminových a multiprvkových tablet má nízký obsah vápníku, což vyžaduje oddělené doplnění zdroji vápníku. Navíc však v pojmech biologické dostupnosti a absorpční schopnosti nejsou všechny zdroje vápníku stejné. Přidání vitaminu D, kalcitoninu, estrogeneru a/nebo jiné léčby (editronátem nebo difosfonáty) způsobuje, že toto doplnění je složitější, protože může zahrnovat tři nebo více tablet. Bylo by výhodnější, kdyby se všechny prvky a léčiva a/nebo vitaminy mohly podávat společně v konvenční a/nebo příjemně chutnající formě, která by nevyžadovala mimořádnou pozornost, plánování a zařízení pro uživatele. Toho by se mohlo dosáhnout zahrnutím uvedených složek do potravin a nápojů nebo do tablet.

Existují dobře známé problémy, kterou souvisejí s přidáváním jak prvků tak vitaminů k jídlům a nápojům. Jedním z nich je chuť: vápník má tendenci chutnat po křídě. Navíc rozpustnost mnoha zdrojů vápníku brání jejich přidávání k mnoha nápojům. Jinými problémy jsou interakce prvků nebo vitaminů s jídlem nebo nápojem, což ovlivňuje stabilitu a/nebo biologickou dostupnost produktu. Tento vynález poskytuje způsoby výroby takového produktu.

Tento vynález se týká také způsobů výstavby kostí u lidí a dalších živočichů, tj. léčení ztráty kostí související s věkem a podobných poruch. Zvláště se tento vynález týká způsobů léčení podáváním některých solí vápníku a prvků, mědi, zinku a manganu, spolu s vitaminem D a/nebo při léčení léčivými přípravky.

Vápník je pátým nejhojnějším prvkem v lidském těle. Hraje důležitou roli v mnoha fyziologických procesech, včetně funkcí nervů a svalů. Není překvapující, že nutriční a metabolická nedostatečnost vápníku může mít rozsáhlé nepříznivé účinky. Jelikož asi 98 až 99 % tělesného vápníku se nalézá v tkáních kostí, mnohé tyto nepříznivé vlivy se projevují nedostatky ve struktuře, funkci a integritě skeletálního systému.

Nejobvyklejší metabolickou poruchou kostí je osteoporosa. Osteoporosa se může obecně definovat jako snížení množství kostí, pocházející buď ze snížení tvorby kostí, nebo ze zrychlení resorpce kostí. V obou případech je výsledkem snížení množství skeletální tkáně. Obecně existují dva typy osteoporosy: primární a sekundární. "Sekundární osteoporosa" je výsledkem identifikovatelného chorobného procesu nebo činidla. Avšak přibližně 90 % případů všech osteoporos jsou idiopatické "primární osteoporosy". Mezi primární osteoporosy patří postmenopausální osteoporosa, osteoporosa související s věkem (ovlivňující většinu jednotlivců ve stáří nad 70 až 80 let) a idiopatická osteoporosa, která ovlivňuje muže a ženy ve středním věku nebo mladší muže a ženy.

U některých jednotlivců s osteoporosou je ztráta kostních tkání dostatečně velká na to, aby způsobila mechanické poškození struktury kostí. Dochází často ke zlomeninám kostí, například v zápěstí, kyčle a páteř žen trpí často postmenopausální osteoporosou. To může vést také ke kyfóze (abnormálně zvětšené zakřivení hrudní páteře).

Předpokládá se, že mechanismus ztráty kostí u osteoporosy je dán nerovnováhou v procesu "remodelování" kostí. K remodelování (přestavbě) kostí dochází během života, kdy se obnovuje kostra a udržuje se síla kostí. Při tomto procesu dochází ke dvěma reakcím, ke ztrátě nebo resorpci kostí a k růstu nebo přibývání kostí. K této přestavbě dochází v řadě diskretních váček aktivity v kosti, nazývaných "osteoklasty" a "osteoblasty". Osteoklasty (buňky zodpovědné za rozpouštění nebo resorbování kostí) jsou zodpovědné za resorpci části kosti v matrici kosti během procesu resorpce. Po resorpci se po osteoklastech objevují osteoblasty (buňky tvořící kosti), které pak doplňují resorbovanou část novou kostí.

U mladých zdravých dospělých jedinců rychlost, kterou se tvoří osteoklasty a osteoblasty, udržuje rovnováhu resorpce kosti a tvorby kosti. Normálním důsledkem stárnutí je však to, že dochází k nerovnováze při procesu přestavby, což vede ke ztrátě kostí větší rychlostí než je tvorba kostí. Jestliže tato nerovnováha pokračuje po nějakou dobu, potom snížení hmoty kostí a tedy i pevnosti kostí vede ke zlomeninám.

V lékařské literatuře o "léčení" osteoporosy je popsáno mnoho prostředků a způsobů. Viz například R. C. Haynes, jr., a spol.: "Agents Affecting Calcification", The Pharmacological Basis of Therapeutics, 7. vydání (A. G. Gilman, L. S. Goodman a spol., red., 1985) a G. D. Whedon a spol.: "An Analysis of Current Concepts and Research Interest in Osteoporosis", Current Advances in Skeletogenesis (A. Ornoy a spol., red., 1985). Pro ovlivnění metabolismu vápníku ovlivněním osteoblastových buněk se často používá estrogen. Bylo popsáno také léčení pomocí fluoridů.

Vzhledem k možným nepříznivým vedlejším účinkům může být užitečnost těchto činidel omezena. Viz W. A. Peck a spol.: Physician's Resource Manual on Osteoporosis (1987), publikováno National Osteoporosis Foundation.

U osteoporosy byla navržena také nutriční terapie. Pro použití jako doplňky potravy bylo popsáno mnoho sloučenin a látek obsahujících vápník. Dostupné jsou také mnohé komerční prostředky, které typicky obsahují uhličitan vápenatý nebo fosforečnan vápenatý. Pro použití jako doplňky vápníku byly popsány také další vápenaté soli, včetně mléčnanu vápenatého, citranu vápenatého a glukonátu vápenatého.

USA patent č. 3 949 098 Bangerta (Nabisco, 1976) popisuje nutriční koncentrát pomerančového nápoje, který obsahuje protein. Tento patent navrhuje přidání malých množství vitaminů a dalších živin, mezi které patří měďnaté soli, manganaté soli, zinečnaté soli a také vápenaté soli.

SRN patentový vykládací spis č. 2 845 570 (E. R. E., Europe Representation Establishment, 1980) popisuje prostředek obsahující med. Med obsahuje nízká množství vápníku, manganu a mědi a také stopová množství hořčíku, železa, fosforu, křemíku a niklu. Hodnota medu jako léčiva je podle této patentové přihlášky nesporná. Tato přihláška nárokuje med obsahující prostředek s levotočivou kyselinou askorbovou a kyselinou citronovou. Tento patent byl vydán jako USA patent č. 4 243 794 (1981).

USA patent č. 4 497 800 Larsena a spol. (Mead Johnson and Company, 1985) popisuje výživnou úplnou kapalnou dietu pro okamžité použití, která poskytuje pacientovi celkovou výživu. Tato dieta obsahuje volné aminokyseliny a malé peptidy, zdroj uhlovodíků a nutričně významná množství všech esenciálních vitaminů a prvků a stabilizační činidla. Mezi prvky patří mimo jiné vápník, měď, zinek a mangan. Většina z těchto prvků je ve formě glukonátových solí.

Dawson-Hughes, Seligson a Hughes ("Vliv uhličitanu vápenatého a hydroxyapatitu na retenci zinku a železa u žen po menopauze"): American Journal of Clinical Nutrition 44, 83 (1986) popisují vliv uhličitanu vápenatého na retenci zinku a železa celým tělem u třinácti zdravých žen po menopauze. Testované jídlo, včetně jak suché potravy tak připravených nápojů, obsahovalo vápník, měď a zinek v množství odpovídajícím jedné třetině obvyklé denní potřeby. Toto jsou množství, která jsou normální v lidské stravě.

USA patent č. 3 992 555 Kovacse (Vitamins, Inc., 1976) popisuje doplňky potravy připravené smícháním asimilovatelných sloučenin železa, vitaminů a prvků se zahrátým jedlým tukem jako nosičem. Mezi prvky patří mimo jiné vápník, zinek, měď a mangan.

USA patent č. 3 950 547 Lamara a spol. (Syntex Inc., 1976) popisuje dietní prostředek obsahující peptidy a/nebo aminokyseliny, tuky a uhlovodíky ve vodné emulzi. Mezi vhodné prvky pro přidání v nízkých množstvích patří mimo jiné vápník, měď a zinek.

USA patent č. 4 107 346 Kravitz (1978) popisuje dietní slavný prostředek pro použití jako náhrada soli v potravinách. Role mědi je popsána jako složka několika enzymů podstatných pro výživu. Tento patent dále popisuje, že "spontánní zlomeniny jsou obvyklé u živočichů zkrmujeících půdu deficitní na měď nebo u živočichů, kterým je podávána dieta uměle zbavená mědi (sloupec 4, řádky 20 až 30). Zinek je popsán jako napomáhající růstu, hojení ran a zlepšující chuť a vůni. Klinické symptomy (příznaky) nedostatečnosti manganu nebyly u člověka pozorovány. Není však pochyby, že mangan je podstatný pro výživu člověka. Hlavní výrazy jeho nedostatku jsou růstové a kosterní abnormality. Vápník je popsán jako nutný pro krevní srážlivost, pro retenci vápníku a pro odstraňování symptomů osteoporosy. Jsou popsány příklady solí, které obsahují tyto čtyři stopové prvky.

USA patent č. 4 070 488 Davise (1978) popisuje vysoce stabilizovaný vyvážený nutriční prostředek užitečný pro doplňování stravy lidí a/nebo zvířat. Tento prostředek obsahuje želatinu. Tento patent popisuje, že sulfhydrylové skupiny želatiny mohou způsobit, že měď je neaktivní na kyselinu askorbovou.

USA patent č. 4 214 996 Buddemeyera a spol. (R. G. B. Laboratories, 1980) popisuje minerální prostředky, které jsou velice rozpustné. Tyto prostředky obsahují vápník, fosfor, zinek a také mangan. Ne všechny z prostředků, kterou jsou v tomto patentu popsány, obsahují všechny čtyři prvky.

USA patent č. 4 351 735 Buddemeyera a spol. (R. G. B. Laboratories, 1982) je podobný jako USA patent č. 4 214 996.

Práce Tinga ("Nutrients and Nutrition of Citrus Fruits" v "Citrus Nutrition and Quality": American Chemical Society, 1980) popisuje přítomnost některých stopových prvků v pomerančové šťávě. Patří mezi ně měď, zinek, železo a mangan. Vápník a hořčík jsou dva hlavní dvojmocné kationty v pomerančové šťávě. Množství všech těchto prvků je nízké.

Hungerford a spol. ("Interaction of pH and ascorbate in intestinal iron absorption", 1983) popisuje absorpci železa z různých potravinových látek. Dieta, která obsahovala malá množství železa, obsahovala mezi jinými také uhličitán vápenatý, síran manganatý a síran měďnatý.

USA patent č. 4 419 369 Nicholse a spol. (Baylor College of Medicine, 1983) popisuje zlepšený dietní proteinový minerální modul pro děti. Přibližná analýza tohoto materiálu ukazuje na přítomnost železa, zinku, mědi a vápníku.

Užitečnost těchto známých doplňků je různá. Na rozdíl od čínidel (jako je například estrogen), která ovlivňují metabolismus kostí, o nutričních doplncích, jako je například vápník, se předpokládá, že pouze poskytují zdroj živin (které mohou nebo nemusí být příslušně absorbovány a metabolizovány). Viz například B. Riis a spol.: "Does Calcium Supplementation Prevent Postmenopausal Bone Loss?", New England J. of Medicine 316, 173 (1987); L. Nilas a spol.: "Calcium Supplementation and Postmenopausal Bone Loss", British Medical Journal 289, 1103 (1984) a H. Spencer a spol.: "NIH Consensus Conference: Osteoporosis", Journal of

Nutrition 116, 316 (1986).

Nyní však bylo objeveno, že podávání směsi některých vápenatých solí a stopových prvků je účinné pro zpoždění ztráty kostí související s věkem (viz doprovázející přihláška Smithe a spol. č. 07/562 773 publikovaná 20. února 1992 jako spis světového úřadu WO 92/02235). Nezávisle bylo také zjištěno, že podávání směsi některých vápenatých solí s vitamínem D je účinné také pro zmenšení ztráty kostí související s věkem (viz doprovázející přihláška Andona a spol., USA patentová přihláška (P&G Cae 4394)). Bylo by tedy žádoucí mít smíchaná léčiva s vápníkem, stopovými minerály a vitamínem D, která by byla slučitelná a nutričně dostupná, jelikož tento způsob by poskytl větší účinnost ve srovnání s nutričními režimy známými z odborné literatury. Navíc by byl tento nutriční režim mimořádně užitečný jako přídatná nebo přidružená léčba při léčení nemocí kostí a ztráty kostí související s věkem známými léčivy, tj. kalcitoninem, estrogenem a didronem, včetně solí sloučenin s aminovými funkcemi. Navíc by bylo užitečné mít takové nutriční doplňky, které by bylo možné přidávat k prostředkům potravy a nápojů bez nežádoucího ovlivňování organoleptických a estetických vlastností.

Podstata vynálezu

Předmětem tohoto vynálezu je minerální a vitaminový doplněk pro výstavbu kostí, který obsahuje jednotkovou dávkovou směs obsahující:

- a) 100 až 1000 mg vápníku ve formě karboxylátu, který je vybrán ze skupiny sestávající z citranu, jablečnanu, mléčnanu a jejich směsí, s výhodou s molárním poměrem vápník : citran : jablečnan od 2 : 1 : 1 do 8 : 2 : 1,
- b) od 0,5 do 5 mg mědi ve formě soli,
- c) od 1,5 do 30 mg zinku ve formě soli,
- d) od 1 do 8 mg manganu ve formě soli a
- e) od 0,6 do 25 mikrogramů vitamínu D, s výhodou tak, aby D vitamin byl přítomen v množství 0,15 až 5 mikrogramů na dávkovou směs a to ve formě metabolitů a prekursorů vitamínu D vybraných ze souboru, který zahrnuje 1 α , 5-di(OH)2-vitamin D, 25-OH-vitamin, 1 α -OH-vitamin D2 nebo D3 a/nebo analogy dihydroxysloučenin.

Doplňky podle vynálezu zajišťují růst kostí a mohou používat pro léčení ztráty kostí související s věkem nebo pro nápravu nerovnováhy, ke které dochází při tvorbě a resorpci kostí.

Doplňky podle vynálezu se přidávají do potravin, nápojů a koncentrátů nápojů, které jsou doplněny o vápník, stopové minerály, vitamin D.

V doplňcích se používají specifické vápenaté soli směsí kyseliny citronové a jablečné. Terapie léčivy a/nebo vitaminy, se kterou se doplňky kombinují, zahrnuje vitamin D, Didronel (difosfonáty) a kalcitonin. Minerální doplňky obsahují zinek, měď

a mangan. Estrogen se může používat společně s kteroukoliv z těchto terapií.

Doplňky podle vynálezu se používají při způsobu výstavby kostí u člověka a nebo jiných živočichů, který zahrnuje podávání bezpečného a účinného množství vitaminu D, didronelu, estrogenu a/nebo kalcitoninu spolu s vápenatou solí směsi kyseliny citronové a jablečné a se solemi mědi, zinku a manganu uvedenému živočichovi nebo člověku. Směs vápenaté soli kyseliny citronové a jablečné obsahuje komplex nebo směs vápenatých solí, v nichž je poměr molů citranu k molům jablečnanu od asi 1 : 0,16 do asi 1 : 13,5. Kombinace těchto prvků a léčiv se s výhodou podává v orální dávkové formě, která obsahuje farmaceuticky přijatelné nosiče a excipienty.

Všechny poměry, díly a procenta v tomto spisu jsou hmotnostní, pokud není jinak uvedeno. Všechny hmotnosti minerálů jsou na bázi prvků, pokud není jinak uvedeno.

Pojem "obsahuje (zahrnuje)", jak je zde používán, znamená, že v minerálních doplncích, jídlech a nápojích se mohou společně používat různé složky. Podle toho pojmy "sestává v podstatě z" a "sestává z" jsou obsaženy v pojmu "obsahuje".

Pojem "nutriční" nebo "nutričně doplňkové množství", jak je zde používán, znamená, že zdroje prvků a vitaminů používané v praxi podle tohoto vynálezu poskytují taková množství stopových prvků, vápníku a vitaminu D, která jsou potřebná pro výživu. Toto je doplňkové množství nebo další množství vedle množství, které se nachází ve stravě. Toto doplňkové množství bude obsahovat alespoň 25 procent doporučeného dietního množství (RDA, doporučená denní dávka) vápníku, mědi, manganu, zinku a vitaminu D. S výhodou se takto zajistí alespoň 50 % doporučené denní dávky (RDA). RDA prvků a vitaminů je definováno v USA (viz Recommended Daily Dietary Allowance-Food and Nutrition Board, National Academy of Sciences-National Research Council).

Specifické sloučeniny a prostředky, které se mají v těchto procesech používat, musí být farmaceuticky přijatelné. Pojem "farmaceuticky přijatelná" složka, jak je zde používán, znamená složku, která je vhodná pro používání u lidí a/nebo zvířat bez nepatřičných nepříznivých vedlejších účinků (jako je například toxicita, dráždění a alergické odpovědi) s přiměřeným poměrem mezi příznivým účinkem a rizikem. Pojem "bezpečné a efektivní (účinné) množství", jak je zde používán, znamená takové množství složky, které je dostatečné pro získání žádoucí terapeutické odpovědi bez nepatřičných nepříznivých vedlejších účinků (jako je například toxicita, dráždění a alergická odpověď) s přiměřeným poměrem mezi příznivým účinkem a rizikem, jestliže se používají způsobem podle vynálezu. Specifické "bezpečné a efektivní množství" se bude zřejmě měnit v závislosti na takových faktorech, jako je stav, který se léčí, fyzická kondice pacienta, dob a trvání léčby, povaha současně probíhajícího léčení (pokud nějaké existuje) a použité specifické prostředky.

Pojem "chuť", jak je zde používán, znamená jak ovocnou tak botanickou chuť.

Pod pojem "sladidla", jak je zde používán, patří cukry, například glukosa, sacharosa a fruktosa. Mezi cukry patří také pevné kukuřičné sirupy s vysokým obsahem fruktosy, invertovaný cukr, cukerné alkoholy, včetně sorbitolu a jejich směsí. Pod pojem sladidla jsou zahrnuta také umělá sladidla.

Pojem "stopové prvky", jak je používán zde, znamená měď, mangan a zinek. Tyto prvky hrají důležitou úlohu ve výživě, ale jsou ve stravě (dietě) potřebné jenom v malých nebo stopových množstvích. Všechny tři tyto prvky jsou důležitými enzymatickými kofaktory, které jsou podstatné při vývoji kostí u zvířat a lidí. Stopové prvky se zde podávají ve formě farmaceuticky přijatelných soli.

"Karboxylátový anion" používaný při přípravě výhodných minerálních solí může zde znamenat jakékoliv požitelné karboxylátové částice. Je však třeba jistého posouzení vzhledem k příspěvku k chuti. Například citran, jablečnan a askorbát poskytují požitelné komplexy, jejichž chutě jsou posuzovány jako zcela přijatelné, zvláště jako nápoje ve formě ovocných šťáv. Kyselina vinná je přijatelná, zvláště jako nápoj grapefruitové šťávy, stejně tak jako kyselina mléčná. Mastné kyseliny s dlouhým řetězcem se mohou používat v pevných minerálních doplňcích, ale mohou ovlivňovat chuť a rozpustnost ve vodě. Pro v podstatě všechny účely se mohou používat jablečnan (s výhodou), glukonát, citran a askorbát, i když je možné vybrat i jiné částice podle přání toho, kdo prostředek vyrábí.

Aniontem pro stopové prvky může být také fosforečnan, chlorid, síran, dusičnan nebo podobně. Tyto anorganické anionty však mohou interagovat nežádoucím způsobem s vápenatými ionty, zvláště v nápojích. Ve vysokých koncentracích, zvláště v případě chloridu a síranu, mohou tyto anionty přispívat k nežádoucí chuti doplňku, jídlu nebo nápoji, které je obsahují. Výhodnými pro použití podle vynálezu jsou tedy shora uvedené karboxylátové anionty.

Kalcitonin: Kalcitonin je protein se 32 aminokyselinami, který je produkován C buňkami štítné žlázy vyšších savců. Je známo, že blokuje stimulační účinky PTH a dalších humorálních činitelů při resorpci kostí. Léčení kalcitoninem snižuje rychlost ztráty kostí u pacientů s osteoporosou. Používá se také při léčbě Pagetovy choroby kostry. Je používán v kombinaci s ethandihydroxydifosfonátem. Pojem kalcitonin, jak je zde používán, znamená thyrokalcitonin, buď přírodní, nebo syntetický.

Vitamin D: Mezi vitamin D patří vitamin D, cholekalciferol (D_3), ergokalciferol (D_2) a jeho biologicky aktivní metabolity a prekursor, jako je například $1\alpha,25-(OH)_2$ -vitamin D, $25-OH$ -vitamin D, jeho biologický prekursor, a 1α -hydroxyvitamin D a analogy dihydroxysloučeniny. Tyto materiály podporují intestinální absorpci vápníku, přispívají k regulaci plasmového vápníku působením na hustotu kostí a stimulují reabsorpci vápníku v ledvinách.

Didronel: Didronel je dvojsodná sůl 1-hydroxyethylidendifosfonové kyseliny (EHDP nebo editronát). Tato sloučenina a další podobné difosfonáty a aminodifosfonáty jsou souhrnně označovány

jako "difosfonáty".

Didronel a difosfonáty působí primárně na kosti. Inhibují tvorbu, růst a rozpouštění hydroxyapatitových krystalů a jejich amorfních prekursorů chemisorpcí na površích fosforečnanu vápenatého. Obecně, neovlivňují nepříznivě hladiny hormonů příštinných tělísek nebo vápníku.

Mezi léčiva aktivní na kosti, která jsou farmaceuticky přijatelnými solemi sloučenin s aminovou funkcí, patří farmaceuticky přijatelné soli difosfonátových sloučenin a fosfonoalkylfosfinátových sloučenin s aminovou skupinou, včetně esterů těchto proléčiv. Takové sloučeniny jsou popsány například v USA patentu č. 3 683 080 Francise z 8. srpna 1972, č. 4 304 734 Jaryho, Rihakové a Zobacové z 8. prosince 1981, č. 4 687 768 Benedicta a Johnsona z 18. srpna 1987, č. 4 711 880 Stahla a Schmitze z 8. prosince 1987 a č. 4 711 203 Bosiese a Galla z 12. ledna 1988, v USA patentových přihláškách č. 808 584 (publikované 29. července 1987 jako evropský patent č. 0 230 068) Benedicta a Perkinse ze 13. prosince 1985, č. 945 069 (publikované 5. července 1988 jako evropský patent č. 0 273 514) Ebetina, Buckingham a McOskera z 19. prosince 1986, č. 945 068 (publikované 13. července 1988 jako evropský patent č. 0 274 158) Ebetina a Benedicta z 19. prosince 1986 a č. 069 666 (publikované 11. ledna 1989 jako evropský patent č. 0 298 553) Ebetina ze 6. července 1987 a v evropských patentových přihláškách č. 0 001 584 Bluma, Hempela a Wormse publikované 2. května 1979, č. 0 039 033 publikované 11. dubna 1981, č. 0 186 405 Benedicta a Perkinse publikované 2. července 1986 a č. 0 243 173 Okua, Toda, Kasahary, Nakamury, Kayakiri a Hashimota publikované 28. října 1987. Všechny tyto citace jsou zde celé zahrnuty jako odkazy. Mezi výhodnější léčiva účinná na kosti v prostředcích podle tohoto vynálezu patří farmaceuticky přijatelné soli následujících sloučenin nebo jejich esterů: 6-amino-1-hydroxy-hexan-1,1-difosfonová kyselina, 4-amino-1-hydroxy-butan-1,1-difosfonová kyselina, N,N-dimethyl-4-amino-1-hydroxy-butan-1,1-difosfonová kyselina, N,N-diethyl-4-amino-1-hydroxy-butan-1,1-difosfonová kyselina, 3-amino-1-hydroxy-propan-1,1-difosfonová kyselina, N,N-dimethyl-3-amino-1-hydroxy-propan-1,1-difosfonová kyselina, N,N-diethyl-3-amino-1-hydroxy-propan-1,1-difosfonová kyselina, 6-aminohexan-1,1-difosfonová kyselina, fenylaminomethandifosfonová kyselina, N,N-dimethylaminoethandifosfonová kyselina, N-(2-hydroxyethyl)-aminomethandifosfonová kyselina, N-acetylaminomethandifosfonová kyselina, 3-(2-acetylaminocyklohexyl)-1-hydroxypropan-1,1-difosfonová kyselina, 2-(2-aminomethylcyklohexyl)-1-hydroxyethan-1,1-difosfonová kyselina, cis-3-(2-aminocyklohexyl)-1-hydroxypropan-1,1-difosfonová kyselina, 3-(1-aminocyklohexyl)-1-hydroxypropan-1,1-difosfonová kyselina, 3-(2-aminocyklohexyl)-1-hydroxypropan-1,1-difosfonová kyselina, 3-(2-aminocyklopentyl)-1-hydroxypropan-1,1-difosfonová kyselina, 1-aminoindan-2,2-difosfonová kyselina, 4-(aminomethyl)-indan-2,2-difosfonová kyselina, 1-(aminomethyl)-dihydro-2-pyridin-6,6-difosfonová kyselina, 4-aminohexahydroindan-2,2-difosfonová kyselina, 4-(aminomethyl)-hexahydroindan-2,2-difosfonová kyselina, oktahydro-1-pyridin-5,5-difosfonová kyselina, oktahydro-2-pyridin-5,5-difosfonová kyselina, oktahydro-1-pyridin-6,6-difosfonová kyselina, oktahydro-2-pyridin-6,6-difosfonová kyselina, oktahydro-1-pyridin-7,7-difosfonová kyselina, oktahydro-2-pyridin-7,7-difosfonová kyselina, 2-methyl-oktahydro-1-py-

ridin-5,5-difosfonová kyselina, 1,3-diethyl-oktahydro-2-pyridin-5,5-difosfonová kyselina, 7-hydroxy-oktahydro-1-pyridin-6,6-difosfonová kyselina, 4-methoxy-oktahydro-2-pyridin-6,6-difosfonová kyselina, 5-vinyl-oktahydro-1-pyridin-7,7-difosfonová kyselina, 1-(dimethylamino)-oktahydro-2-pyridin-7,7-difosfonová kyselina, N-acetyl-oktahydro-2-pyridin-6,6-difosfonová kyselina, N-benzyl-oktahydro-1-pyridin-5,5-difosfonová kyselina, N-(p-methoxyfenyl)-oktahydro-2-pyridin-7,7-difosfonová kyselina, 2-(3,4-dichlorfenyl)-oktahydro-1-pyridin-7,7-difosfonová kyselina, 2-(p-dimethylaminofenyl)-oktahydro-1-pyridin-7,7-difosfonová kyselina, 4-chlor-oktahydro-1-pyridin-6,6-difosfonová kyselina, 4-amino-oktahydro-1-pyridin-6,6-difosfonová kyselina, 7-karboxy-oktahydro-1-pyridin-6,6-difosfonová kyselina, 5-karboxy(methylester)-oktahydro-1-pyridin-6,6-difosfonová kyselina, propanoátový ester 4-hydroxy-oktahydro-2-pyridin-6,6-difosfonové kyseliny, 4-(N,N-dimethylamino)-oktahydro-1-pyridin-6,6-difosfonová kyselina, 5-(N-acetamido)-oktahydro-1-pyridin-7,7-difosfonová kyselina, 7-(ethylketon)-oktahydro-2-pyridin-5,5-difosfonová kyselina a 4-nitro-oktahydro-1-pyridin-6,6-difosfonová kyselina, (2'-piperidinylnyl)-methandifosfonová kyselina, (3'-piperidinylnyl)-methandifosfonová kyselina, (4'-piperidinylnyl)-methandifosfonová kyselina, 2-(2'-piperidinylnyl)-ethan-1,1-difosfonová kyselina, 2-(3'-piperidinylnyl)-ethan-1,1-difosfonová kyselina, 2-(4'-piperidinylnyl)-ethan-1,1-difosfonová kyselina, 2-(2'-piperidinylnyl)-1-hydroxy-ethan-1,1-difosfonová kyselina, 2-(3'-piperidinylnyl)-1-hydroxy-ethan-1,1-difosfonová kyselina, 2-(4'-piperidinylnyl)-1-hydroxy-ethan-1,1-difosfonová kyselina, 2-(2'-(3'-methyl)-piperidinylnyl)-ethan-1,1-difosfonová kyselina, 2-(2'-(5'-methyl)-piperidinylnyl)-ethan-1,1-difosfonová kyselina, 2-(2'-(3'-methyl)-piperidinylnyl)-1-hydroxy-ethan-1,1-difosfonová kyselina, 3-(2'-piperidinylnyl)-propan-1,1-difosfonová kyselina, 3-(3'-piperidinylnyl)-propan-1,1-difosfonová kyselina, 3-(4'-piperidinylnyl)-propan-1,1-difosfonová kyselina, 3-(2'-piperidinylnyl)-1-hydroxy-propan-1,1-difosfonová kyselina, 3-(3'-piperidinylnyl)-1-hydroxy-propan-1,1-difosfonová kyselina, 3-(4'-piperidinylnyl)-1-hydroxy-propan-1,1-difosfonová kyselina, 3-(2'-piperidinylnyl)-propan-2,2-difosfonová kyselina, 3-(3'-piperidinylnyl)-propan-2,2-difosfonová kyselina, 3-(4'-piperidinylnyl)-propan-2,2-difosfonová kyselina, 2-(2'-(N-methyl)-piperidinylnyl)-1-hydroxy-ethan-1,1-difosfonová kyselina, 2-(2'-piperidinylnyl)-1-amino-ethan-1,1-difosfonová kyselina, 2-(3'-piperidinylnyl)-1-amino-ethan-1,1-difosfonová kyselina, 2-(4'-piperidinylnyl)-1-amino-ethan-1,1-difosfonová kyselina, 2-(2'-(3'-methyl)-piperidinylnyl)-1-amino-ethan-1,1-difosfonová kyselina, 2-(2'-piperidinylnyl)-1-hydroxy-propan-1,1-difosfonová kyselina, 3-(2'-piperidinylnyl)-propionová kyselina-2,2-difosfonová kyselina, 2-(2'-piperidinylnyl)-1-(N-methyl)amino-ethan-1,1-difosfonová kyselina, 4-(2'-piperidinylnyl)-1-hydroxy-butan-1,1-difosfonová kyselina, 2-(2'-(5'-amino)-piperidinylnyl)-1-hydroxy-ethan-1,1-difosfonová kyselina, 2-(2'-(3'-ethyl)-piperidinylnyl)-1-hydroxy-ethan-1,1-difosfonová kyselina, 2-(2'-(3'-karboxy)-piperidinylnyl)-1-hydroxy-ethan-1,1-difosfonová kyselina, 2-(2'-(5'-karboxy)-piperidinylnyl)-1-hydroxy-ethan-1,1-difosfonová kyselina, 2-(2'-(1',4'-diazinylnyl))-ethan-1,1-difosfonová kyselina, 2-(2'-(1',5'-diazinylnyl))-1-hydroxy-ethan-1,1-difosfonová kyselina, 2-(2'-(1',4'-diazinylnyl))-1-hydroxy-ethan-1,1-difosfonová kyselina, 2-(2'-(1',3'-diazinylnyl))-ethan-1,1-difosfonová kyselina, 2-(3'-(1',2'-diazinylnyl))-ethan-1,1-difosfonová kyselina, N-(2'-piperidinylnyliden)-amino-methan-difosfonová kyselina, N-(3'-piperidinylnyl)-amino-methan-difosfonová kyselina, N-(4'-piperidinylnyl)-amino-

-methan-difosfonová kyselina, N-(2'-(3'-methyl)-piperidinylyden)-amino-methan-difosfonová kyselina, N-(2'-(5'-methyl)-piperidinylyden)-amino-methan-difosfonová kyselina, 2-(N-(2'-piperidinylyden)-amino)-ethan-1,1-difosfonová kyselina, 1-(N-(2'-piperidinylyden)-amino)-ethan-1,1-difosfonová kyselina, N-(2'-(1',3'-diazinylyden))-aminomethan-difosfonová kyselina, N-(2'-(1',4'-diazinylyden))-aminomethan-difosfonová kyselina, N-(2'-(1',3',5'-triazinylyden))-aminomethan-difosfonová kyselina, N-(4'-(1',2'-diazinylyl))-aminomethan-difosfonová kyselina, O-(3'-piperidinylyl)-oxamethan-difosfonová kyselina, O-(4'-piperidinylyl)-oxamethan-difosfonová kyselina, 2-(O-(3'-piperidinylyl)-oxa)-ethan-1,1-difosfonová kyselina, 1-(O-(3'-piperidinylyl)-oxa)-ethan-1,1-difosfonová kyselina, O-(4'-(1',2'-diazinylyl))-oxamethandifosfonová kyselina, S-(3'-piperidinylyl)-thiomethandifosfonová kyselina, S-(4'-piperidinylyl)-thiomethandifosfonová kyselina, 2-(S-(3'-piperidinylyl)-thio)-ethan-1,1-difosfonová kyselina, 1-(S-(3'-piperidinylyl)-thio)-ethan-1,1-difosfonová kyselina, S-(4'-(1',2'-diazinylyl))-thiomethandifosfonová kyselina, N-(2-pyridyl)-aminomethandifosfonová kyselina, N-(2-(5-amino)-pyridyl)-aminomethandifosfonová kyselina, N-(2-(5-chlor)-pyridyl)-aminomethandifosfonová kyselina, N-(2-(5-nitro)-pyridyl)-aminomethandifosfonová kyselina, N-(2-(3,5-dichlor)-pyridyl)-aminomethandifosfonová kyselina, N-(4-pyridyl)-N-ethyl-aminomethandifosfonová kyselina, -N-(2-(3-pikolylyl))-aminomethandifosfonová kyselina, N-(2-(4-pikolylyl))-aminomethandifosfonová kyselina, N-(2-(5-pikolylyl))-aminomethandifosfonová kyselina, N-(2-(6-pikolylyl))-aminomethandifosfonová kyselina, N-(2-(3,4-lutidin))-aminomethandifosfonová kyselina, N-(2-(4,6-lutidin))-aminomethandifosfonová kyselina, N-(2-pyrimidyl)-aminomethandifosfonová kyselina, N-(4-(2,6-dimethyl)-pyrimidyl)-aminomethandifosfonová kyselina, N-(2-(4,6-dihydroxy)-pyrimidyl)-aminomethandifosfonová kyselina, N-(2-(5-methoxy)-pyridyl)-aminomethandifosfonová kyselina, N-(2-pyridyl)-2-aminoethan-1,1-difosfonová kyselina, N-(2-(3-pikolylyl))-2-aminoethan-1,1-difosfonová kyselina, N-(3-pyridyl)-2-amino-1-chlorethan-1,1-difosfonová kyselina, N-(3-pyridyl)-2-amino-1-chlorethan-1,1-difosfonová kyselina, N-(2-(4-pikolylyl))-2-amino-1-hydroxy-ethan-1,1-difosfonová kyselina, (3-pyridyl)-aminomethandifosfonová kyselina, 2-(2-pyridyl)-1-amino-ethan-1,1-difosfonová kyselina, O-(4-pyridyl)-1-amino-2-oxa-ethan-1,1-difosfonová kyselina, N-(fenyl)thiokarbamoylmethandifosfonová kyselina, N-(4-chlorfenyl)karbamoylmethandifosfonová kyselina, N-(4-chlorfenyl)thiokarbamoylmethandifosfonová kyselina, N-(2-benzoyl[b]thienyl)thiokarbamoylmethandifosfonová kyselina, N-(4-trifluormethylfenyl)thiokarbamoylmethandifosfonová kyselina, N-(3-trifluormethylfenyl)thiokarbamoylmethandifosfonová kyselina, N-(4-chlor-3-trifluormethylfenyl)-thiokarbamoylmethandifosfonová kyselina, (4-chlorfenyl)sulfonylaminomethandifosfonová kyselina a N-(3-mesylaminofenyl)thiokarbamoylmethandifosfonová kyselina. Mezi léčivé sloučeniny aktivní na kosti, které jsou výhodnější v prostředcích podle tohoto vynálezu, patří farmaceuticky přijatelné soli následujících sloučenin nebo jejich esterů: 6-amino-1-hydroxy-hexan-1,1-difosfonová kyselina, 3-amino-1-hydroxy-hexan-1,1-difosfonová kyselina, oktahydro-1-pyridin-6,6-difosfonová kyselina, 2-(2'-piperidinylyl)-ethan-1,1-difosfonová kyselina, 2-(3'-piperidinylyl)-ethan-1,1-difosfonová kyselina, 2-(2'-piperidinylyl)-1-hydroxy-ethan-1,1-difosfonová kyselina, 2-(3'-piperidinylyl)-1-hydroxy-ethan-1,1-difosfonová kyselina, N-(2'-(3'-methyl)-piperidinylyden)-aminomethandifosfonová kyselina, N-(2'-(1',3'-diazinylyden))-aminomethandifosfonová ky-

selina a N-(2-(3-methylpiperidinylyden))-aminomethan-1,1-difosfonová kyselina. Mezi další léčivé sloučeniny aktivní na kosti pro použití v prostředcích podle tohoto vynálezu, patří sloučeniny fosfonomethylfosfinové kyseliny, které jsou analogické ke shora uvedeným sloučeninám difosfonové kyseliny.

"Farmaceuticky přijatelná sůl sloučeniny s aminovou funkcí", jak se tento pojem používá zde, znamená adiční sůl sloučeniny s podobnou farmakologickou aktivitou (účinností a bezpečností) jakou má sloučenina ve formě báze. Výhodná adiční sůl sloučeniny má v podstatě stejnou farmakologickou aktivitu jako báze sloučeniny. Adiční sůl sloučeniny se může vytvořit asociací léčivé sloučeniny s aminovou funkcí ve formě báze s příslušnou kyselinou. Mezi kyseliny, o nichž je známo, že tvoří farmaceuticky přijatelné adiční soli s některými léčivými sloučeninami s aminovou funkcí ve formě bází, patří, ale nejsou omezeny jenom na tyto, následující kyseliny: chlorovodíková, bromovodíková, jodovodíková, maleinová, jantarová, vinná, fumarová, mléčná, citronová, askorbová, šťavelová, glukonová, fosforečná, dusičná, sírová, methansulfonová, ethansulfonová a 2-naftalensulfonová.

Estrogen: Estrogenová terapie se může používat společně s jakýmkoliv z těchto režimů. Zde uvedený způsob zahrnuje také společné podávání od asi 0,3 mg do asi 6 mg estrogeneru společně s vápníkem, stopovými prvky a vitamínem D, kalcitoninem nebo editronátem (nebo difosfonáty). Denně se podává s výhodou 0,625 mg až asi 1,25 mg estrogeneru. Lze použít jakýkoliv estrogenový hormon.

Ve shora popsaných doplňcích nutriční doplňkové množství minerálů bude zahrnovat obecně více než 50 % RDA, s výhodou 80 až 100 % RDA, nejvýhodněji 100 % RDA, na jednotkovou část konečného doplňku. Je ovšem třeba si uvědomit, že výhodná denní dávka kteréhokoliv prvku se může měnit podle uživatele.

RDA vápníku bude v rozmezí od 360 mg na 6 kg u dítěte do 800 mg na 54 až 58 kg u ženy, přičemž dávka částečně závisí na věku. Navíc může být obtížné doplnit nápoje více než 20 až 30 % RDA vápníku (vztaženo na podané množství) bez toho, aby došlo k vysrážení a/nebo aniž by se objevily organoleptické problémy. Toto množství doplňku je však ekvivalentní s kravským mlékem, pokud jde o množství vápníku, a je tedy akceptovatelné.

RDA zinku je 15 miligramů (mg) na den u mužů a 12 mg na den u žen. Neexistuje žádná specifická RDA pro mangan a měď. Bezpečné a přiměřené množství bylo stanoveno jako 2 až 5 mg manganu a 1,5 až 3 mg mědi za den.

Může se použít jakákoliv rozpustná sůl stopového prvku, užitečnými jsou například chlorid zinečnatý, síran zinečnatý, síran manganatý, glukonát manganatý, síran měďnatý a glukonát měďnatý. Používá se nutričně doplňkové množství těchto prvků. Avšak to, jaká sůl se používá a v jakém množství, závisí na jejich interakci s dalšími složkami doplňku.

Pro výrobu solí stopových prvků jsou užitečné tyto anorganické ionty: síran, dusičnan, fosforečnan, hydrogenfosforečnan

a uhličitan. Mezi organické anionty patří karboxylátové anionty, např. citran, jablečnan, vínán, octan a glukonát.

U tohoto doplňku je podstatné, aby vápenaté soli byly rozpustné v žaludku. Rozpustnost napomáhá tomu, že vápník je snadněji biologicky dostupný. Stejně důležité je to, aby stopové prvky byly rozpuštěny a absorbovány v žaludku nebo střevech. Výběr solí vápníku a stopových prvků závisí tedy na interakci těchto solí v kyselých roztocích (pH žaludku) nebo v bazických roztocích (pH ve střevě).

Rozpustnost hraje důležitou roli také při přípravě potravy a nápojů, které obsahují tyto doplňky.

Prostředky, které obsahují citran a jablečnan vápenatý: Způsoby podle tohoto vynálezu zahrnují podávání směsi vápenatých solí, kde "citran a jablečnan vápenatý" obsahuje vápenaté soli kyseliny citronové a kyseliny jablečné. Citran a jablečnan vápenatý může obsahovat směs citranu vápenatého a jablečnanu vápenatého, komplex obsahující ligandy citranu a jablečnanu, směs vápenaté soli kyseliny citronové a kyseliny jablečné nebo jejich kombinace. Pro přípravu citranu a jablečnanu vápenatého in situ v nápojích se mohou používat směsi vápenatých solí a kyseliny jablečné a citronové. Výhodnými jsou směsi citranu a jablečnanu vápenatého připravené přidáním uhličitanu vápenatého, hydroxidu vápenatého nebo jiného vhodného zdroje ke směsi kyseliny citronové a kyseliny mléčné.

Molární poměr citranu k jablečnanu je od asi 1 : 0,16 do asi 1 : 13,5, s výhodou od asi 1 : 0,5 do asi 1 : 4,5, výhodněji od asi 1 : 0,75 do asi 1 : 3. Poměr molů vápníku k celkovým molům citranu a k celkovým molům jablečnanu je od asi 2 : 1 : 1 do asi 8 : 2 : 1, s výhodou od asi 4 : 2 : 3 do asi 6 : 3 : 4. Citran a jablečnan vápenatý může obsahovat vedle citranu a jablečnanu i jiné anionty kyselin. Mezi takové anionty patří například uhličitan, hydroxid, fosforečnan a jejich směsi, podle zdroje vápníku.

Citran a jablečnan vápenatý je s výhodou neutrální, přičemž obsahuje jen anionty citranové a jablečnanové. Počet ekvivalentů vápníku (2 x počet molů vápníku) je tedy s výhodou shodný s celkovým počtem ekvivalentů citranu (3 x počet molů citranu) plus jablečnanu (2 x počet molů jablečnanu). Výhodným citranem a jablečnanem vápenatým je prostředek s molárním složením vápník : citran : jablečnan asi 6 : 2 : 3 a 4 : 2 : 3.

Citran a jablečnan vápenatý, který se používá ve způsobech podle tohoto vynálezu, se může připravovat v pevné nebo kapalné formě. Citran a jablečnan vápenatý pro použití v pevných formách se může vyrábět například tak, že se nejdříve ve vodě v žádoucím molárním poměru rozpustí kyselina citronová a kyselina jablečná. Potom se k roztoku může přidat uhličitan vápenatý a to v takovém množství, aby poměr molů vápníku k molům citranu a molům jablečnanu byl jak je žádoucí. Bude se uvolňovat oxid uhličitý. Roztok se pak může vysušit (například vymražením nebo sušením v peci při teplotách nad 100 °C). Získá se citran a jablečnan vápenatý. Způsoby výroby citranu a jablečnanu vápenatého jsou popsány v následujících dokumentech: japonský patentový spis SHO 56-97248

(Kawai, publikovaný 5. srpna 1981) a USA patent č. 4 722 847 (Heckert, 1988); doprovázející přihláška Foxe a spol.: USA patentová přihláška 07/537313 (publikovaná 26. prosince 1991 jako patent Světového úřadu WO91-19692) ze 14. července 1980.

Jako zdroj vápníku se může použít uhličitan vápenatý. Dalšími zdroji jsou oxid vápenatý a hydroxid vápenatý. Pro použití zde je vhodný chlorid vápenatý, fosforečnan vápenatý a síran vápenatý, ale tyto sloučeniny mohou tvořit kyselý roztok, který by mohl nepříznivým způsobem ovlivňovat chuť nápojů a vodných roztoků citranu a jablečnanu vápenatého.

Během míchání oxidu vápenatého nebo hydroxidu vápenatého s kyselinou citronovou a kyselinou jablečnou se tvoří pevné látky. Jestliže se tyto materiály používají, je nutné míchat roztok tak dlouho, dokud se veškerý vápník zřetelně nerozpustí. Jestliže se rozpustnost citranu a jablečnanu vápenatého přesáhne, potom se tato směs začne srážet.

Výhodným způsobem přípravy je připravit vysoce koncentrovaný roztok citranu a jablečnanu vápenatého, který rychle a účinně vytlačí metastabilní citran a jablečnan vápenatý z roztoku. Výhodnou je koncentrace od 20 do 75 %. Výhodnější je koncentrace od 40 do 65 %.

Reakční teplota může být pokojová (20 °C) nebo vyšší. Teplota reakce je s výhodou v rozmezí od 30 do 80 °C. Nejvýhodnější je teplota od 40 °C do 60 °C.

Chuťová složka: Chuťová složka podle tohoto vynálezu obsahuje chutě, které jsou vybrány z přírodních chutí, botanických chutí a jejich směsí. Pojem "ovocné chutě" se týká takových chutí, které jsou odvozeny od jedlé reprodukční části semene rostlin, zvláště těch, které mají sladkou dužinu spojenou se semenem. Pod pojem "ovocná chuť" patří také synteticky připravené chutě, které simulují ovocné chutě odvozené z přírodních zdrojů.

Pojem "botanická chuť" se týká chutí, které jsou odvozeny od jiných částí rostliny než je plod, tj. jsou odvozeny od bobu, ořechů, kůry, kořenů a listů. Pod pojem "botanické chutě" patří také synteticky připravené chutě, které jsou vyrobeny tak, aby simulovaly botanické chutě, které jsou odvozeny z přírodních zdrojů. Mezi příklady takových chutí patří kakao, čokoláda, vanilka, káva, kola, čaj a podobné. Botanické chutě mohou být odvozeny od přírodních zdrojů, jako jsou esenciální oleje a extrakty, nebo se mohou připravovat synteticky.

Příslušné množství chuťové složky, které je účinné pro udílení chuťových vlastností doplňkům a potravě nebo nápojovým směsím podle tohoto vynálezu ("chuť zesilující"), závisí na chuti (chutích), která je zvolena, na žádaném chuťovém dojmu a na formě chuťové složky. Chuťová složka může být obsažena v koncentraci alespoň asi 0,05 hmotnostních % z nápojového prostředku, s výhodou od 0,05 do asi 10 %. Množství chuťové složky, která se přidává k potravě, nápoji nebo doplňku, závisí na zručnosti odborníka a na žádané chuťové intenzitě.

V případě čokolády nebo kakaa se přidává od asi 0,05 do asi 20 % chuťové složky. V případě umělé nebo syntetické čokoládové chuťové složky se používají nižší množství než u kakaa.

Nápoje mohou být ochuceny ovocnými nebo jinými botanickými chutěmi, např. vanilkou, jahodou, višní, ananase, banánem a jejich směsmi.

Vápník, kyselina citronová a kyselina jablečná se mohou spolu se stopovými prvky a vitamínem D přidávat ke 100% ovocné šťávě nebo ke zředěné ovocné šťávě. Cukry, které jsou ve šťávě přítomny, jsou užitečnými sladidly. Štáva (džus) může sloužit přímo jako chuťová složka. Takové nápoje mohou obsahovat od 5 do 100 % šťávy. Výhodné zředěné džusové nápoje obsahují od 10 do 40 % šťávy. Výhodnými šťávami pro 100% šťávané produkty nebo pro zředěné produkty jsou pomeranč, brusinka, jablko, hruška, víno, malina, citron, grepfruit, ananas, banán, ostružina, borůvka a trpké ovocné šťávy a jejich směsi.

Sladící složka: Sladící složkou je obvykle monosacharid nebo disacharid. Patří sem sacharosa, fruktosa, dextrosa, maltosa a laktosa. Jestliže je žádoucí menší množství sladidla, mohou se použít i jiná sladidla. Lze použít i směsi těchto sladidel.

Vedle cukru lze podle tohoto vynálezu používat i jiná přírodní nebo umělá sladidla. Mezi další sladidla patří sacharin, cyklamáty, acetosulfam, nižší alkylester-L-aspartyl-L-fenylalaninová sladidla (např. aspartam), L-aspartyl-D-alanin-amidy popsané v USA patentu č. 4 411 925 (Brennan a spol., 23. října 1983), L-aspartyl-D-serin-amidy popsané v USA patentu č. 4 399 163 (Brenna a spol., 16. srpna 1983), L-aspartyl-L-1-hydroxymethyl-alkanamidová sladidla popsaná v USA patentu č. 4 338 346 (Brand, 21. prosince 1982), L-aspartyl-1-hydroxyethylalkanamidová sladidla popsaná v USA patentu č. 4 423 029 (Rizzi, 27. prosince 1983), L-aspartyl-D-fenylglycin-esterová a amidová sladidla popsaná v evropské patentové přihlášce 168 112 (J. M. Janusz, publikováno 15. ledna 1986) a podobná. Zvláště výhodným sladidlem je aspartam.

Množství sladidla, které je účinné v potravě, nápoji, směsích nebo doplňcích podle vynálezu, závisí na příslušném použitém sladidle a na žádané intenzitě sladkosti. U nekalorických sladidel toto množství závisí na intenzitě sladkosti příslušného sladidla. U cukru (např. u sacharosy) je toto množství od 10 do 85 hmotnostních % (typicky od 55 do 70 %). Při stanovení množství cukru je třeba vzít také v úvahu jakýkoliv cukr nebo jakékoliv jiné sladidlo, které je přítomno v chuťové složce. V nápojových směsích se mohou používat také kombinace nízkokalorických sladidel, která obsahují nekalorické sladidlo, jako je například aspartam, a cukru, jako je například pevný kukuřičný sirup, nebo cukerné alkoholy. Množství sladidel je obvykle od asi 0,5 do asi 85 %.

Další přísady: V doplňcích, potravinách a nápojích jsou často obsaženy také další minoritní přísady. Mezi tyto přísady patří ochranná činidla, jako je například kyselina benzoová a její soli, oxid siřičitý, butylovaný hydroxyanisol, butylovaný hydroxytoluen atd. Jsou zde typicky obsaženy také barviva, která jsou

odvozena buď od přírodních zdrojů, nebo která jsou připravena synteticky.

Pro zlepšení chuti jídla, nápoje nebo doplňku se může použít sůl, například chlorid sodný, a další ochucovací činidla.

V přísadách mohou být zahrnuta také emulgační činidla. Lze použít jakékoliv emulgační činidlo vhodné pro potraviny. Výhodným emulgačním činidlem je lecithin. Mezi další jedlá emulgační činidla patří mono- a diglyceridy mastných kyselin s dlouhými řetězci, s výhodou nasycených mastných kyselin, nejvýhodněji mono- a diglyceridy kyseliny stearové a palmitové. Pro nápojové směsi jsou užitečné také estery propylenglykolu.

Pro zlepšení chuti se mohou k doplňkům nebo k jídlům přidávat také tuky nebo oleje.

pH a další přísady nápojů: pH nápojů a nápojových koncentrátů podle tohoto vynálezu závisí na hmotnostních poměrech kyselin, celkovém množství kyselin a na žádoucím dojmu kyselosti. Hodnota pH je typicky v rozmezí od 2,5 do 6,5. Výhodné nápoje s oxidem uhličitým mají pH od 3,0 do 4,5.

V nápojích a koncentrátech jsou často obsaženy další minoritní složky nápojů. Typicky jsou zde obsažena také barviva, která buď pocházejí z přírodních zdrojů, nebo která jsou připravena synteticky. Pro ochranná činidla a barviva používaná v nápojích viz L. F. Green: "Developments in Soft Drinks Technology", díl 1 (Applied Science Publishers Ltd., 1978), str. 185 (zde zahrnuto jako odkaz).

Příprava nápojů: Nápoje a koncentráty podle tohoto vynálezu se mohou připravovat standardními způsoby přípravy nápojů. Tomu je však třeba rozumět tak, že po příslušné úpravě jsou techniky výroby nápojů sycených oxidem uhličitým použitelné také na nápoje nesycené oxidem uhličitým. I když následující popis je uveden na nápojích obsahujících cukr, příslušnou úpravou se mohou vyrábět také dietní nápoje obsahující nekalorická sladidla. Mezi nápoje patří suché nápojové směsi, které se vyrábějí tak, že se smíchají chuťová činidla, sladidla a další případné přísady a také ovocné šťávy a zředěné ovocné šťávy.

Při přípravě nápojů slazených cukrem, které obsahují oxid uhličitý, se obvykle vyrobí nápojový koncentrát obsahující od 30 do 70 hmotnostních % vody. Tento nápojový koncentrát typicky obsahuje emulgovaná nebo ve vodě rozpustná chuťová činidla, činidla stabilizující emulzi a doplňková činidla, jestliže jsou potřebná, žádoucí barvivo a vhodná ochranná činidla. Když se vyrobí koncentrát, přidá se cukr a voda tak, aby se vyrobil nápojový sirup. Tento nápojový sirup se pak smíchá s příslušným množstvím vody za vzniku konečného nápoje. Hmotnostní poměr vody k sirupu je od asi 3 : 1 (3x sirup) do asi 5 : 1 (5x sirup). Při výrobě nápoje, který obsahuje oxid uhličitý, se oxid uhličitý může zavádět buď do vody, která se míchá s nápojovým sirupem, nebo do zředěného nápoje připraveného pro pití tak, aby se dosáhlo žádoucího nasycení. Nápoj se pak může uzavřít od nádoby, jako je například láhev nebo plechovka. Pro další popis výroby nápojů, zvláště pro postup sycení oxidem uhličitým viz L. F. Green:

"Developments in Soft Drinks Technology", díl 1 (Applied Science Publishers Ltd., 1978), str. 102 (zde zahrnuto jako odkaz).

Množství oxidu uhličitého v nápoji závisí na příslušném použitém chuťovém systému a na žádaném množství oxidu uhličitého. Nápoje s oxidem uhličitým podle tohoto vynálezu obvykle obsahují od 1,0 do 4,5 objemů oxidu uhličitého. Výhodné nápoje s oxidem uhličitým obsahují od 2 do 3,5 objemů oxidu uhličitého.

V různých místech tohoto procesu se může přidat zdroj vápníku a kyseliny (citronová, jablečná, fosforečná). Zdroje vápníku a kyseliny se přidávají s výhodou ve stejném okamžiku tohoto procesu, ale mohou se přidávat v různých okamžicích. Zdroje vápníku a kyseliny jsou obvykle přidávány během přípravy nápojového koncentráту nebo sirupu. Stopové prvky se s výhodou přidávají po tom, co byl přidán zdroj vápníku a kyselin. Vitamin D se může přidat s olejovými chuťovými činidly nebo s doplňkovými oleji.

Jestliže se vyrábí suchý nápoj, je výhodné smíchat práškový citran a jablečnan vápenatý a soli stopových prvků s cukrem nebo umělými sladidly, vitaminem D a chuťovými činidly. Mohou se přidat barviva a zabarvené potažené cukry. Suchými čokoládovými mléčnými nápoji jsou s výhodou suché nápojové směsi. Tyto směsi se mohou ředit buď vodou, nebo mlékem. Mléko poskytuje další vitamin D a citran vápenatý. Typický předpis čokoládových směsí je:

- a) od 0 do 25 % sušeného mléka, s výhodou od 5 do 20 % netučného sušeného mléka,
- b) od 0,05 % do 20 % chuťové složky, s výhodou kakaa,
- c) od asi 0,5 do asi 85 % sladidla, s výhodou sacharosy a
- d) od asi 0,6 do asi 0,15 % citranu a jablečnanu vápenatého a od asi 0,60 do asi 30 mikrogramů vitaminu D.

Formy doplňků: Mezi formy v pevném stavu patří tablety, tobolky, granule a volně sypané prášky. Tablety mohou obsahovat vhodná vazebná činidla, mazadla, ředidla, desintegrační činidla, barviva, chuťová činidla, činidla způsobující tekutost a tavidla. Mezi kapalnými orálními dávkovými formami patří vodné roztoky, emulze, suspenze, roztoky a/nebo suspenze připravené ze ne-šumivých granulí a šumivé prostředky připravené ze šumivých granulí. Tyto kapalnými orálními dávkovými formami mohou obsahovat například vhodná rozpouštědla, ochranná činidla, emulgační činidla, suspenzační činidla, ředidla, sladidla, tavidla, barviva a chuťová činidla. Výhodná kapalná dávková forma obsahuje citran a jablečnan vápenatý a stopové prvky v nápoji obsahujícím šťávu nebo v jiném nápoji.

Při léčení se mohou stopové prvky, citran a jablečnan vápenatý, vitamin D a/nebo léčiva společně podávat v jedné tabletě, kapalině, potravě nebo nápoji nebo se mohou podávat odděleně. Tobolka obsahující soli stopových prvků, druhá tableta s citranem a jablečnanem vápenatým a třetí obsahující vitamin D a/nebo léčivem se snadno připravují a polykají. Doplňek s prvky a vitaminem D se může podávat také společně s nápojem obsahujícím vápník.

Specifickými příklady farmaceuticky přijatelných nosičů a excipientů, které se mohou používat při přípravě orálních dávkových forem podle tohoto vynálezu, jsou popsány v USA patentu č. 3 903 297 (Robert, 2. září 1975). Metody a prostředky pro výrobu dávkových forem použitelných ve způsobech podle tohoto vynálezu jsou popsány v následujících odkazech: "7 Modern Pharmaceutics", kapitoly 9 a 10 (Banker a Rhodes, redaktoři, 1979), Lieberman a spol.: "Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets" (1981) a Ansel: "Introduction to Pharmaceutical Dosage Forms", druhé vydání (1976).

Způsob výstavby kostí: Podle tohoto vynálezu se mohou používat různé orální dávkové formy léčení citranem a jablečnanem vápenatým, stopovými prvky, vitaminem D a/nebo léčivem. Dávkové formy obsahují bezpečné a efektivní množství citranu a jablečnanu vápenatého, stopové prvky, vitamin D a/nebo léčiva a farmaceuticky přijatelný nosič. Farmaceuticky přijatelný nosič je s výhodou přítomen v množství od asi 0,1 do asi 99 %, s výhodou od asi 0,1 do asi 75 hmotnostních % z prostředku. Jednotkové dávkové formy (tj. dávkové formy obsahující množství citranu a jablečnanu vápenatého vhodné pro podání v jediné dávce, podle lékařské praxe) s výhodou obsahují od asi 100 mg do asi 1000 mg, s výhodou od asi 100 mg do 500 mg, výhodněji od asi 200 mg do asi 300 mg vápníku (vztaženo na prvek). Jednotkové dávkové formy mědi (vztaženo na prvek) obsahují 0,5 až 5 mg, s výhodou 0,5 až 4,0 mg, jednotkové dávkové formy manganu (vztaženo na prvek) obsahují 1 až 8 mg, s výhodou 2 až 7 mg manganu, a jednotkové dávkové formy zinku obsahují (vztaženo na prvek) 1,5 až 30 mg, s výhodou 7,5 až 20 mg zinku.

S výhodou se podává od asi 175 mg do asi 2000 mg vápníku (vztaženo na prvek) za den. Výhodněji se podává od asi 250 mg do asi 1500 mg, nejvýhodněji od asi 350 mg do asi 1000 mg vápníku za den. Příslušné množství citranu a jablečnanu vápenatého, které se podává, závisí na relativní procentuální hmotnosti vápníku v příslušném použitém citranu a jablečnanu vápenatém.

Doporučená denní dávka vitaminu D je 200 až 400 mezinárodních jednotek podle stáří toho, komu se vitamin D podává. Doplnky, které se zde používají, mají jednotkové dávkové množství od asi 25 mezinárodních jednotek do asi 1000 mezinárodních jednotek nebo od asi 0,6 do 25 mikrogramů.

Efektivní množství kalcitoninu je asi 100 mezinárodních jednotek za den. Společně s citranem a jablečnanem vápenatým, stopovými prvky a vitaminem D se může podávat od asi 25 do 120 mezinárodních jednotek.

Efektivní množství difosfonátu je od asi 200 mg do asi 1000 mg. Obvyklé bezpečné a efektivní množství Didronelu a difosfonátů je od 1 mg/kg/den do 20 mg/kg/den. S výhodou se používá od 5 do 10 mg/kg/den. Tato dávka se může podávat ve dvou dávkových jednotkách, jedna ráno a jedna večer. Didronel a bifosfonáty pro léčení ztráty kostí související s věkem se typicky podávají přerušovaným cyklickým způsobem.

Tento vynález specificky poskytuje způsob výstavby kostí u lidí nebo u jiných živočichů, vyznačující se tím, že se uvede-

němu člověku nebo zvířeti podává bezpečné a efektivní množství citranu a jablečnanu vápenatého, mědi, zinku, manganu, vitamínu D a/nebo buď kalcitoninu, editronátu, nebo estrogeneru po dobu dostatečně dlouhou na to, aby se dosáhlo zvýšení čisté kosterní hmoty uvedeného člověka nebo zvířete. Pojem "výstavba kostí", jak je zde tento pojem používán, znamená snížení čisté ztráty kostní hmoty léčeného člověka nebo zvířete a tedy čisté zvýšení hmotnosti kostry. Ke zpomalení rychlosti ztráty kostí a ke zvýšení rychlosti růstu dochází současně, takže čistá hustota kostí může zůstat stejná. Zvýšení hmotnosti může být v kterémkoliv místě kostry včetně páteře, kyčlí, dlouhých kostí rukou nebo nohou nebo v celé kostře. S výhodou se čistá hmota kostry zvýší alespoň asi o 0,1 %, výhodněji alespoň asi o 1 %.

Ztráta kostí je kumulativní po delší časové období. Typická ztráta hmotnosti kostí během života je asi 35 % u mužů a 50 % u žen. Takže i když čisté zvětšení kostry v množství 0,5 % za jeden rok není nijak rozhodující, za deset let vede k 5% přírůstku hmotnosti kostí ve srovnání se stavem, kdyby ztráta kostí pokračovala obvyklou rychlostí.

Pojem "podávání" znamená jakýkoliv způsob, kterým se podle lékařské praxe dodává vitamin D a/nebo léčivo, citran a jablečnan vápenatý a stopové prvky použité v tomto vynálezu člověku nebo zvířeti, které má být léčeno, takovým způsobem, aby to bylo účinné pro výstavbu kostí.

Doba, která je postačující pro to, aby se dosáhlo zvýšení čisté hmotnosti kostry člověka nebo zvířete, závisí na různých faktorech. Mezi tyto faktory patří například příslušný použitý prostředek použitých prvků, množství prvků, které se podávají, věk a pohlaví člověka nebo zvířete, specifická porucha, která se léčí, současně probíhající léčení (pokud je nějaké), celkové fyzické zdraví člověka nebo zvířete (včetně přítomnosti jiných poruch), rozsah ztráty kostí jednotlivce a nutriční zvyky. I když podávání dokonce i malých množství citranu a jablečnanu vápenatého, stopových prvků, vitamínu D a/nebo léčiv může stavět kosti, čisté zvýšení hmotnosti kostí může být při kratších dobách podávání nedetegovatelné.

Při léčení ztráty kostí souvisejících s věkem se citran a jablečnan vápenatý, stopové prvky a vitamin D a/nebo kalcitonin, bifosfonáty nebo estrogen podávají podle lékařské praxe alespoň po dobu šesti měsíců, s výhodou alespoň po dobu dvanácti měsíců. Takové podávání ovšem může pokračovat bez omezení, podle lékařské praxe.

Způsoby podle tohoto vynálezu se mohou používat při léčení jakékoliv z rozmanitých poruch, při kterých je žádoucí výstavba kostí. Člověk nebo jiný živočich podle způsobů podle tohoto vynálezu "potřebuje" tedy s výhodou způsob výstavby kostí, tj. tento člověk nebo živočich má poruchu, pro kterou by byla výhodná, podle známé lékařské praxe, výstavba kostí nebo zmenšení resorpce kostí. Mezi tyto poruchy patří například zlomeniny kostí, snížená hmotnost kostí a poruchy způsobené ztrátou kostí, jako je ztráta kostí související s věkem a osteoporosa (jak primární tak sekundární formy).

Výhodným způsobem podle tohoto vynálezu je léčení ztráty kostí související s věkem.

Následující příklad ilustruje prostředky typu, který se používá v praxi podle tohoto vynálezu, ale není zamýšlen jako jeho omezení.

Příklady provedení vynálezu

Příklad 1

Několik žen po menopauze se léčí podáváním prostředku, který obsahuje citran a jablečnan vápenatý s molárním poměrem vápníku k citranu a k jablečnanu v prostředku asi 6 : 2 : 3. Citran a jablečnan vápenatý se vyrobí tak, že se nejdříve rozpustí 384,2 gramů kyseliny citronové a 402,3 gramů kyseliny jablečné v dvou litrech vody. Tento roztok citranu a jablečnanu se pak zahřeje na 55 °C za míchání. Odděleně za míchání se přidá 600,6 gramů uhličitanu vápenatého do 1,2 litrů vody. Vytvoří se tak kaše.

Citran/jablečnanový roztok se pak odstraní ze zdroje tepla a za míchání se pomalu přidá kaše uhličitanu vápenatého. Rychlost přidávání se reguluje tak, aby reakce obsahovala uvolňovaný oxid uhličitý. Nakonec se přidá další množství vody, při 0,4 litru. Reakční směs se pak míchá 1 až 1,5 hodiny. Reakce je v podstatě ukončena, když pH roztoku se ustálí na asi 4,3.

Tímto způsobem se vytvoří sraženina citranu a jablečnanu vápenatého. Nadbytek reakční kapaliny se odfiltruje. Citran a jablečnan vápenatý se suší 12 hodin při 105 °C, čím se sníží obsah vlhkosti na méně než asi 1 %. Vysušený produkt se pak roze-mele na velikost přibližně 2,00 až 0,84 mm pro tablety, které jsou určeny k polykání. Každá tableta obsahuje 250 mg.

Potom se vyrobí dávková forma tablety určené k polykání, která obsahuje:

složka	hmotnostní %
citran a jablečnan vápenatý*	99,73
stearát hořečnatý	0,27

*molární poměr vápník : citran : jablečnan prostředku je 6 : 2 : 3; tento prostředek se vyrábí jak shora uvedeno

Tableta se vyrobí tak, že se řádně promíchají prášky a na standardním tabletovacím lisu se vytvoří tablety, každá o hmotnosti 1104 miligramů. Tablety se pak potáhnou potahem obsahujícím 11 % hydroxypropylmethylcelulosy, 2 % polyethylenglykolu a 3,5 % barviva. Zbytek je voda.

Každému pacientovi se také podává tobolka, která obsahuje 15 mg zinku (ze síranu zinečnatého), 5 mg manganu (z glukonátu

manganatého) a 2,5 mg mědi (z glukonátu mědi) a 10 mikrogramů vitamínu D.

Příklad 2

Práškováný minerální doplněk, který obsahuje 2000 g citranu a jablečnanu vápenatého, 6,3 mg síranu měďnatého (2,5 mg mědi), 31,3 mg chloridu zinečnatého (15 mg zinku) a 5 mg manganu (15,4 mg monohydrátu síranu manganatého) se připraví tabletováním směsi prášků. Tato tableta se bere v denním režimu s 2 mg na kg Didronelu po dobu 6 měsíců.

Příklad 3

Tableta, která obsahuje 200 mg vápníku (z citranu a jablečnanu vápenatého), 1 mg mědi (z glukonátu mědi), 1,5 mg manganu (z glukonátu manganatého), 3 mg zinku (z glukonátu zinečnatého) a 3 mikrogramy vitamínu D (z cholekalciferolu) se bere 4krát denně spolu s jedinou dávkou 0,625 mg konjugovaného estrogenu ve formě tablety, která se bere jednou denně po dobu 2 let.

P A T E N T O V É N Á R O K Y

1. Minerální a vitaminový doplněk pro výstavbu kostí, v y z n a č u j í c í s e t í m, že obsahuje jednotkovou dávkovou směs obsahující:
 - a) 100 až 1000 mg vápníku ve formě karboxylátu, který je vybrán ze skupiny sestávající z citranu, jablečnanu, mléčnanu a jejich směsí, s výhodou s molárním poměrem vápník : citran : jablečnan od 2 : 1 : 1 do 8 : 2 : 1,
 - b) od 0,5 do 5 mg mědi ve formě soli,
 - c) od 1,5 do 30 mg zinku ve formě soli,
 - d) od 1 do 8 mg manganu ve formě soli a
 - e) od 0,6 do 25 mikrogramů vitamínu D, s výhodou tak, aby D vitamin byl přítomen v množství 0,15 až 5 mikrogramů na dávkovou směs, a to ve formě metabolitů a prekurzorů vitamínu D vybraných ze souboru, který zahrnuje 1 α ,25-di(OH) $_2$ -vitamin D, 25-OH-vitamin, 1 α -OH-vitamin D2 nebo D3.
2. Doplněk podle nároku 1, v y z n a č u j í c í s e t í m, že měď, zinek a mangan jsou ve formě solí s anionty, které jsou vybrány ze skupiny sestávající z chloridu, síranu, glukonátu, citranu, jablečnanu, mléčnanu, vínanu, dusičnanu a jejich směsí.

3. Doplněk pro výstavbu kostí podle nároků 1 až 2, v y z n a -
č u j í c í s e t í m, že citran a jablečnan vápenatý má
molární poměr citranu k jablečnanu od 1 : 0,5 do 1 : 4,5, zin-
ku je od 7,5 do 20 mg, mědi od 0,5 do 5 mg a manganu od 2 do
7 mg, přičemž zinek je s výhodou ve formě síranu zinečnatého
a mangan a měď jsou s výhodou ve formě glukonátu manganatého
a glukonátu měďnatého.
4. Doplněk pro výstavbu kostí podle nároků 1 až 3, v y z n a -
č u j í c í s e t í m, že je v kapalné dávkové formě,
s výhodou ve formě nápoje, přičemž tento nápoj s výhodou obsa-
huje šťávu, která je vybrána ze skupiny sestávající z pomeran-
čové, jablečné, hruškové, vínové, citronové a brusinkové
šťávy.
5. Doplněk podle nároků 1 až 3, v y z n a č u j í c í s e
t í m, že je v pevné dávkové formě, která obsahuje tabletu
citranu a jablečnanu vápenatého a vitaminu D a oddělenou tab-
letu nebo tobolku solí zinku, mědi a manganu.

Konec dokumentu
