LV 14567

(19) LATVIJAS REPUBLIKAS
PATENTU VALDE

(11) LV 14567 B

(51) Int.Cl A23L1/303
A61K31/592
A61K31/593
A61K36/45
A61P13/02

Latvijas patents uz izgudrojumu
2007.g. 15.februāra Latvijas Republikas likums

(12) Īsziņas

(21) Pieteikuma numurs: P-11-72

(22) Pieteikuma datums: 19.05.2011

(41) Pieteikuma publikācijas datums: 20.09.2012

(45) Patenta publikācijas datums: 20.01.2013

(30) Prioritāte:
PUV2011-24019 07.03.2011 CZ

(73) Īpašnieks(i):
WALMARK, a.s.;
Oldrichovice 44, 739 61 Trinec, CZ

(72) Izgudrotājs(i):
Richard REICHENBACH (CZ),
Vilim SIMANEK (CZ),
Jitka ULRICHOVA (CZ)

(74) Pilnvarotais vai pārstāvis:
Vladimirs ANOHINS,
Aģentūra TRIA ROBIT,
Vīlandes iela 5, Rīga LV-1010, LV

(54) Virsraksts: **UZTURA BAGĀTINĀTĀJS, KAS PAAUGSTINA APAKŠĒJO URĪNCEĻU EPITĒLIJA AIZSARDZĪBU PRET ATKĀRTOTĀM INFEKCIJĀM**

(57) Kopsavilkums: Tiek piedāvāts uztura bagātinātājs, kas kā aktīvo sastāvdaļu satur lielogu dzērvenes (*Vaccinium macrocarpon*) liofilizētu augļu un/vai augļu sulas pulvera, un/vai ekstrakta un D_2/D_3 vitamīnu (ergokalciferola/holekalciferola) kombināciju. Uztura bagātinātāju, kas paaugstina apakšējo urīnceļu epitēlija aizsardzību, paredzēt izmantot uropatogēno baktēriju izraisītu atkārtotu akūtu apakšējo urīnceļu iekaisumu profilaksei.

IZGUDROJUMA APRAKSTS

Tehnikas nozare

Tehniskais risinājums attiecas uz lielogu dzērvenes *(Vaccinium macrocarpon)* liofilizētu augļu un/vai augļu sulas un D_2/D_3 vitamīna (ergokalciferola/holekalciferola) kombināciju saturošu uztura bagātinātāju, kas iedarbojas uz apakšējo urīnceļu aizsardzību pret atkārtotām bakteriālajām infekcijām. Tā iedarbība izpaužas virsmas, t.i., urīnceļu epitēlija izturības pret uropatogēno baktēriju kolonizāciju pieaugumā.

Līdzšinējais tehnikas stāvoklis

Vaccinium macrocarpon (lielogu dzērvene) augļus un/vai to sulu Ziemeļamerikas pamatiedzīvotāji jau vairākus gadsimtus izmanto apakšējo urīnceļu infekcijas slimību ārstēšanā gan vīriešiem, gan sievietēm. Vielas, kuras satur dzērveņu augļi, farmakoloģiski iedarbojas, kavējot uropatogēno baktēriju adhēziju uz urīnceļu epitēlija. Savas pret-adhēzijas iedarbības dēļ šī kultūra arī Eiropā ir kļuvusi par pieprasītu funkcionālu pārtikas produktu, respektīvi par uztura bagātinātāju. Vielām, kuras satur lielogu dzērvenes, ir arī antioksidējoša un pretiekaisuma iedarbība, tās kavē patogēno baktēriju radītās bioplēves veidošanos uz kuņģa gļotādas epitēlija un uz urīnceļu orgānu epitēlija. (*Howell AB (2007) Bioactive compounds in cranberries and their role in prevention of urinary tract infections. Mol Nutr Food Res 51,732-737; Howell AB et al. (2010) Dosage effect on uropathogenic* Escherichia coli *anti-adhesion activity in urine following consumption of cranberry powder standardized for proanthocyanidin content: a multicentric randomized double blind study. BMC Infectious Diseases 10, 94; Shmuely H, Yahav J, Samra Z et al. (2007) Effect of*

cranberry juice on eradication of Helicobacter pylori in patients treated with antibiotics and a proton pump inhibitor. Mol Nutr Food Res 51,746-751; Yamanaka A, Kimizuka R, Kato T, Okuda K. (2004) Inhibitory effects of cranberry juice on attachment of oral streptococci and biofilm formation. Oral Microbiol Immunol 19, 150-154; Jepson RG, Craig JC (2008) Cranberries for preventing urinary tract infections. Cochrane Database Systemic Reviews, issue 4, CD001321).

D vitamīns ir galvenā signālmolekula (hormons) kalcija metabolisma (homeostāzes) regulēšanā organismā, kaulu audu mineralizācijā, to blīvuma un remodelācijas ietekmēšanā. 25-hidroksivitamīna D fizioloģiskais līmenis bērna vecumā ir obligāti nepieciešams kaulu augšanai, brieduma gados tas ir nepieciešams kaulu audu kvalitātei, bet senioru vecumā - osteoporozes palēninašanai un kaulu lūzumu riska samazināšanai. Zems 25-hidroksivitamīna D līmenis asinīs tiek saistīts ar resnās zarnas vēža riska paaugstināšanos, ar autoimūno slimību, 1. tipa diabēta un virknes sirds un asinsvadu saslimšanu rašanos. Klīniskajā eksperimentā tika pierādīts, ka D vitamīna papildu lietošana paaugstina apakšējo urīnceļu un urīnpūšļa epitēlija antibakteriālo aizsardzību, stimulējot gēna, kas ir atbildīgs par katelicidīna sintēzi, ekspresiju. Šis peptīds kavē uropatogēno baktēriju kolonizāciju urīnceļu orgānos. Iesniegtais risinājums cenšas paplašināt uztura bagātinātāju tirgu ar līdzekli, kas kā aktīvo sastāvdaļu satur veselu liofilizētu lielogu dzērveņu augļu vai to sulas vai sulas pulvera vai to ekstrakta un vitamīna D_2/D_3 (ergokalciferola/holekalciferola) kombināciju (*Cavalier E et al. (2009) Vitamin D: current status and perspectives. Clin Chem Lab Med 47(2),120-127; Rosen CJ (2011) Vitamin D insufficiency. N Engl J Med 364,248-254; Souberbielle J-C et al. (2010) Vitamin D and musculoskeletal health, cardiovascular disease, autoimmunity and cancer: Recommendations for clinical practise. Autoimmunity Reviews 9, 709-715; Hertting O (2010) Vitamin D induction of the human antimicrobial peptide cathelicidin in the urinary bladder. PLOS one 5(12), e15580).*

Šīs kombinācijas mērķis ir izmantot lielogu dzērveņu pret-adhēzijas iedarbības un D vitamīna regulējošās funkcijas sinerģismu antibakteriālā peptīda katelicidīna

sintēzei urīnceļu epitēlijā un līdz ar to aizsargāt urīna traktu pret uropatogēno baktēriju kolonizāciju. Abām sastāvdaļām nav nekādu blakņu. Tirgū ir izstrādājumi, kuri satur lielogu dzērveņu sulu, kas kombinēta ar A, B, C, D un E vitamīniem, tie tiek piedāvāti sulas, augļu želejas vai košļājamās gumijas veidā tā, kā ir aprakstīts lietās Nr. RU 2242145, CN 101590093, EA 200801042 vai US 7056541. *Vaccinium macrocarpon* augļu aktīvo vielu un D vitamīna saturs šajos produktos atbilst pārtikas produkta kategorijai, nevis uztura bagātinātājam. Deklarētais D vitamīna saturs uztura bagātinātāja piedāvātajā sastāvā blakus minētajam efektam Centrāleiropas iedzīvotājiem papildina arī šī vitamīna deficītu. Akūta hiperkalcēmija, kas varētu rasties gadījumā, ja, lietojot piedāvāto uztura bagātinātāju, D vitamīna dienas devas pārsniegtu 10000 SV, t.i. vairāk nekā 150 ng 25-hidroksivitamīna D uz 1ml asins, nevar tikt izraisīta.

Tehniskā risinājuma būtība

Nospraustais mērķis tiek sasniegts, izmantojot tehnisko risinājumu, proti, uztura bagātinātāju, kas iedarbojas uz apakšējo urīnceļu bakteriālajām infekcijām, būtībā kā aktīvo sastāvdaļu tas satur 99,999975% svara veselu lielogu dzērveņu augļu () un/vai to sulas un/vai to sulas pulvera un/vai to ekstrakta un 0,00000025 līdz 0,0694% svara D vitamīna ergokalciferola D_2 vai holekalciferola D_3 jeb to maisījumu D_2/D_3 formā.

Izdevīgā izpildījumā aktīvā sastāvdaļa ir sajaukta ar 1000-kārtīgu fizioloģiski nekaitīgu saistvielu, kas eventuāli ir papildināta ar palīgvielām, ja nekaitīgo saistvielu veido vismaz viena viela, kas ir izvēlēta no grupas - mīkstinātājs vai šķīdinātājs vai nesējs vai arī to veido dažādi to maisījumu varianti un, ja eventuāli papildinātās palīgvielas veido vismaz viena viela, kas izvēlēta no grupas - koloīdu reaģenti vai antioksidanti vai krāsvielas vai stabilizatori vai emulgatori vai plēvi veidojošas vielas vai tās veido dažādi to maisījumu varianti.

Optimālā gadījumā mīkstinātājs tiek izvēlēts no grupas - glicerīns vai poliols, šķīdinātāju veido ūdens vai metanols, bet nesējs tiek izvēlēts no grupas – želatīns vai modificēta ciete vai celuloze un tās derivāti vai ciete un tās derivāti vai karbonātu kalcija un nātrija sāļi vai fosfātu kalcija sāļi vai karagenāns vai augu eļļas vai glicerīns vai triglicerīdi vai fosfāti vai invertēts sīrups vai to veido to maisījums. Tālāk ir izdevīgi, ja koloīdais reģents tiek izvēlēts no grupas - silīcija oksīds vai magnija stearāts, vai to veido minēto vielu maisījums, ja antioksidants tiek izvēlēts no grupas - tokoferoli vai rozmarīnskābe, vai nātrija askorbāts vai askorbil-palmitāts un ja krāsvielas tiek izvēlētas no grupas - dzelzs oksīds vai titāna oksīds vai no dabīgajiem dārzeņu koncentrātiem vai tās veido dažādas to maisījumu kombinācijas. Beigās ir izdevīgi, ja stabilizators ir veidots no bišu vaska vai no polisorbātiem vai poliglicerīna un taukskābju esteriem, ja emulgatori tiek izvēlēti no grupas - lecitīni vai sorbitāna monostearāts vai sorbitāna monooleāts vai sorbitāna tristearāts vai sorbitāna monolaurāts vai sorbitāna monopalmitāts un ja plēvi veidojošās vielas tiek izvēlētas no grupas - hidroksipropilmetilceluloze vai hidroksipropilceluloze vai polietilēnglikoli vai polivinilalkohols vai šellaka.

Uztura bagātinātājs satur polifenolus, t.i. antocianīnus, flavonoīdus, fenolskābes, kā arī lielogu dzērvenes augļu minerālus un vitamīnus, kuri fizioloģiski labvēlīgi ietekmē apakšējos urīnceļus un kuri kombinācijā ar ergokalciferola D_2 vai holekalciferola D_3 iedarbību nodrošina urīnceļu infekcijas riska samazināšanos.

Tehniskā risinājuma realizēšanas piemēri

Tehniskā risinājuma konkrēta iespējamā pielietošana izriet no zemāk minētajiem uztura bagātinātāja izmantošanas piemēriem:

1. piemērs:

Uztura bagātinātājs, kas paaugstina apakšējo urīnceļu epitēlija aizsardzību pret atkārtotām infekcijām, pasniegts cietas kapsulas ar šķidru pildījumu formā, kuras svars ir 530 mg, un sastāvs:

- aktīvās vielas:

liofilizēts lielogu dzērveņu augļu pulveris	180 mg
ergokalciferols D_2	0,005 mg

- nekaitīga saistviela:

nesējs šāda maisījuma formā	
želatīns	105 mg
augu eļļa	225,615 mg
mīkstinātājs poliola formā	12,35 mg
šķīdinātājs ūdens formā	5,03 mg

- palīgvielas:

antioksidants nātrija askorbāta formā	2 mg

2. piemērs:

Uztura bagātinātājs, kas paaugstina apakšējo urīnceļu epitēlija aizsardzību pret atkārtotām infekcijām, pasniegts mīkstas kapsulas formā ar pulvera pildījumu, kuras svars ir 735 mg, un sastāvs:

- aktīvās vielas:

izsmidzināšanas žāvēšanā iegūts lielogu dzērveņu sulas pulveris	200 mg
holekalciferols D_3	0,005 mg

- nekaitīga saistviela:

nesējs šāda maisījuma formā	
želatīns	142,545 mg
sojas eļļa	290 mg
mīkstinātājs glicerīna formā	67,58 mg
šķīdinātājs ūdens formā	8,22 mg

- palīgvielas:

antioksidants tokoferola acetāta formā	2 mg
krāsviela dzelzs oksīda formā	1,65 mg
stabilizators bišu vaska formā	10 mg
emulgators lecitīna formā	13 mg

3. piemērs:

Uztura bagātinātājs, kas paaugstina apakšējo urīnceļu epitēlija aizsardzību pret atkārtotām infekcijām, pasniegts cietas kapsulas formā ar pulvera pildījumu, kura svars ir 670 mg, un sastāvs:

- aktīvās vielas:	
liofilizēts lielogu dzērveņu pulveris	500 mg
ergokalciferola D_2 un holekalciferola D_3 maisījums	0,0075 mg
- nekaitīga saistviela:	
nesējs želatīna formā	148,7925 mg
mīkstinātājs glicerīna formā	7,60 mg
šķīdinātājs ūdens formā	3,60 mg
- palīgvielas:	
antioksidants nātrija askorbāta formā	2 mg
koloīdais reaģents silīcija oksīda formā	8 mg

4. piemērs:

Uztura bagātinātājs, kas paaugstina apakšējo urīnceļu epitēlija aizsardzību pret atkārtotām infekcijām, pasniegts tabletes vai apvalkotas tabletes formā, kuras svars ir 550 mg, un sastāvs:

- aktīvās vielas:	
sauss lielogu dzērveņu ekstrakts	90 mg
ergokalciferols D_2	0,005 mg
- nekaitīga saistviela:	
nesējs šāda maisījuma formā	
mikrokristāliska celuloze	230,045 mg
kalcija hidrogēnfosfāts	192,50 mg
karboksimetilceluloze	13,75 mg
kokvilnas ella	1,50 mg
- palīgvielas:	
koloīdais reaģents šāda maisījuma formā	
magnija stearāts	3,30 mg
silīcija oksīds	4,80 mg

Apvalku veidojošās vielas šāda maisījuma formā	
hidroksipropilmetilceluloze	4,20 mg
hidroksipropilceluloze	3,40 mg
krāsvielas šāda maisījums formā	
titāna oksīds	2,50 mg
dabīgi dārzeņu koncentrāti	4 mg

5. piemērs:

Uztura bagātinātājs, kas paaugstina apakšējo urīnceļu epitēlija aizsardzību pret atkārtotām infekcijām, pasniegts sīrupa formā, kura svars ir 5 000 mg, un sastāvs:

- aktīvās vielas:	
lielogu dzērveņu augļu sulas pulveris	500,0 mg
ergokalciferols D_2	0,005 mg
- nekaitīga saistviela:	
nesējs invertēta sīrupa formā	4 492,995 mg
šķīdinātājs etanola formā	5 mg
- palīgvielas:	
antioksidants nātrija askorbāta formā	2 mg

Rūpnieciskā izmantojamība

Uztura bagātinātāju, kas iedarbojas uz urīnceļu epitēlija aizsardzību, ir iespējams izmantot uropatogēno baktēriju izraisītu atkārtotu akūtu apakšējo urīnceļu iekaisumu profilaksei. Uztura bagātinātājs labvēlīgi ietekmē arī gremošanas sistēmas bakteriālo floru un mūsdienu populācijā papildina D vitamīna deficītu.

IZGUDROJUMA PRETENZIJAS

1. Uztura bagātinātājs, kurš iedarbojas uz apakšējo urīnceļu bakteriālajām infekcijām, **kas atšķiras ar to**, ka tas kā aktīvo sastāvdaļu, maksimāli 99,999975% no masas, satur veselus liofilizētu lielogu dzērveņu augļus un/vai to sulu, un/vai to sulas pulveri, un/vai to ekstraktu, un 0,00000025 līdz 0,0694% no masas satur vitamīnu D ergokalciferola D_2 vai holekalciferola D_3 formā, vai to maisījuma D_2/D_3 formā.

2. Uztura bagātinātājs saskaņā ar 1. pretenziju, **kas atšķiras ar to**, ka aktīvā sastāvdaļa ir sajaukta ar 1000-kārtīgu fizioloģiski nekaitīgu saistvielu un eventuāli ir papildināta ar palīgvielām.

3. Uztura bagātinātājs saskaņā ar 2. pretenziju, **kas atšķiras ar to,** ka nekaitīgo saistvielu veido vismaz viena viela, kas izvēlēta no grupas - mīkstinātājs vai šķīdinātājs, vai nesējs, vai to veido dažādi to maisījumu varianti.

4. Uztura bagātinātājs saskaņā ar 2. pretenziju, **kas atšķiras ar to,** ka eventuālās pievienotās papildvielas veido vismaz viena viela, kas izvēlēta no grupas - koloīdu reaģenti vai antioksidanti, vai krāsvielas, vai stabilizatori, vai emulgatori, vai plēvi veidojošas vielas, vai arī to veido dažādi to maisījumu varianti.

5. Uztura bagātinātājs saskaņā ar 3. pretenziju, **kas atšķiras ar to**, ka mīkstinātājs ir izvēlēts no grupas - glicerīns vai polioli.

6. Uztura bagātinātājs saskaņā ar 3. pretenziju, **kas atšķiras ar to**, ka šķīdinātājs ir ūdens vai etanols.

7. Uztura bagātinātājs saskaņā ar 3. pretenziju, **kas atšķiras ar to**, ka nesējs ir izvēlēts no grupas - želatīns vai modificēta ciete, celuloze un tās atvasinājumi, vai kalcija un nātrija karbonāti, vai fosfāti, vai karagenāns, vai augu eļļas, vai glicerīns, vai triglicerīdi, vai fosfāti, vai invertēts sīrups, vai arī to veido maisījumi.

8. Uztura bagātinātājs saskaņā ar 4. pretenziju, **kas atšķiras ar to,** ka koloīdu reaģents ir izvēlēts no grupas – silīcija oksīds vai magnija stearāts, vai arī no tiem veidots maisījums.

9. Uztura bagātinātājs saskaņā ar 4. pretenziju, **kas atšķiras ar to,** ka antioksidants ir izvēlēts no grupas – tokoferoli vai rozmarīnskābe, vai nātrija askorbināts, vai askorbil-palmitāts.

10. Uztura bagātinātājs saskaņā ar 4. pretenziju, **kas atšķiras ar to,** ka krāsvielas ir izvēlētas no grupas – dzelzs oksīds vai titāna oksīds, vai dabīgi dārzeņu koncentrāti, vai arī tās veido dažādas šo maisījumu kombinācijas.

11. Uztura bagātinātājs saskaņā ar 4. pretenziju, **kas atšķiras ar to,** ka stabilizatoru veido bišu vasks vai polisorbināti, vai poliglicerīna esteri ar taukskābēm.

12. Uztura bagātinātājs saskaņā ar 4. pretenziju, **kas atšķiras ar to,** ka emulgatori ir izvēlēti no grupas – lecitīni vai sorbitāna monostearāts, vai sorbitāna monooleāts, vai sorbitāna tristearāts, vai sorbitāna monolaurināts, vai sorbitāna monopalmitināts.

13. Uztura bagātinātājs saskaņā ar 4. pretenziju, **kas atšķiras ar to,** ka apvalku veidojošās vielas ir izvēlētas no grupas - hidroksipropilmetilceluloze vai hidroksipropilceluloze, vai polietilēnglikoli, vai polivinilalkohols, vai šellaks.