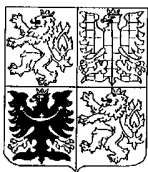


PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

zveřejněná podle § 31 zákona č. 527/1990 Sb.

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **12.05.1999**

(32) Datum podání prioritní přihlášky: **12.05.1998**

(31) Číslo prioritní přihlášky: **1998/98201576**

(33) Země priority: **EP**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **13.12.2000**
(Věstník č. 12/2000)

(86) PCT číslo: **PCT/NL99/00295**

(87) PCT číslo zveřejnění: **WO99/58000**

(21) Číslo dokumentu:

2000 - 108

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl. ⁷:

A 23 L 1/302

A 61 K 31/197

(71) Přihlašovatel:

N. V. NUTRICIA, Zoetermeer, NL;

(72) Původce:

Verheul-Koot Maria Anna, Zegveld, NL;

Kleijer Chnata Nelleke, Delft, NL;

Hageman Robert Johan Joseph, Waddinxveen, NL;

Bork Roelof André, Zoetermeer, NL;

Goethals Maud, Utrecht, NL;

(74) Zástupce:

PATENTSERVIS PRAHA a.s., Jivenská 1, Praha 4,
14000;

(54) Název přihlášky vynálezu:

Výživový prostředek pro léčbu proleženin

(57) Anotace:

Výživový posilující prostředek vhodný pro léčbu proleženin obsahuje proteiny, sacharidy a tuky v těchto denních dávkách: 3 až 5 g argininu nebo jeho ekvivalentů, 180 až 840 mg ekvivalentů kyseliny askorbové a 50 až 400 mg ekvivalentů α -tokoferolu. Výhodně obsahuje 10 až 30 mg flavonoidů, 14 až 45 mg zinku, 2-10 mg mědi, 0,8 až 16 mg karotenoidů a další vitaminy a stopové prvky.

Výživový prostředek pro léčbu proleženin

Oblast techniky

Vynález se týká výživového prostředku vhodného pro léčbu a prevenci proleženin.

Dosavadní stav techniky

Proleženiny (dekubity) se vyskytují poměrně často, zvláště u pacientů po operacích a u nepohyblivých osob, jako jsou někteří staří lidé, kteří musí zůstat na lůžku po dlouhou dobu. Některé části těla, například lokty, paty, boky, kostrč, sacrum a lopatky, jsou ovlivněny tlakovými silami vyvíjenými hmotností těla. Závažnost proleženin se klasifikuje několika stupni. V prvním stupni tlak a střížné síly způsobují útlak podkožní tkáně, uzavírání kapilár a lymfatického systému a špatné prokrvení hlubokých tkáňových vrstev. Pokračující tlak vyvolává poškození tkáně u povrchu kůže. To má za následek sníženou tvorbu buněk v epidermu a ztenčování kůže. Krevní průtok v kůži je narušen a vzniká zarudnutí. V druhém stupni se bazální membrána odděluje od epidermu. Objevují se otoky a puchýře. Ve třetím stupni je epiderm stále více poškozován a je ovlivněn i povrch kůže. V dalších stupních se nekróza hlubokých vrstev tkáně viditelně projevuje na povrchu kůže. Výživa pacientů s proleženinami bývá často nedostatečná v důsledku sníženého příjmu potravy po operacích, špatného trávení, ztrát krve z ran, nehybnosti, tělesné zchátralosti a dalších postižení.

Prevence a léčba proleženin vyžaduje především zlepšení vnějších faktorů působících na postiženou oblast, jako je snížení tlaku, tření a střížných sil, a úprava vlhkosti a teploty.

V patentu č. EP-A-564804 je popsán způsob podpory hojení ran podáváním zinku, vitaminů A a C, selenu, β -karotenu a thiaminu. Může být použit kapalný prostředek obsahující 62,5 g/l proteinů (25 % energie), 34 g/l tuků (30 % energie) a 113 g/l sacharidů (45 % energie). (V dalším textu se složení směsi může alternativně popisovat tzv. energetickým procentem, en.%) Mohou být přítomny i jiné vitaminy a stopové prvky. Mezi stavy, vyžadujícími takovouto podporu hojení ran, jsou zmiňovány i proleženiny.

Patent č. EP-A-367724 uvádí imunostimulační prostředky obsahující v jednotce dávky (v 1,5 l) 3 až 4 g (18,75 g) argininu, 0,1 až 4 g (1,9 g) RNK, 0,1 až 20 g (3 g) směsi ω -3 vícenásobně nenasycených mastných kyselin (VNMK), včetně 1 až 2 g kyseliny eikosapentaenové (EPK), 0,25 až 1 g kyseliny dokosaheptaenové (DHK), a 0,1 až 20 g (3,6 g) ω -6 VNMK (např. kyseliny linolenové). Prostředky obsahují 22 en.% proteinů, 28 en.% tuků a

53 en.% sacharidů. Mezi stavy, pro které by tyto imunostimulační prostředky mohly být prospěšné, nejsou proleženiny uváděny.

Patent USA č. 5,053,387 popisuje prostředek pro léčbu úrazových zranění, který obsahuje arginin (1 až 3 en.%), intaktní protein (20 až 30 en.%), tuky (7 až 15 en.%, s obsahem EPK a kyseliny linolenové v poměru ω -6/ ω -3 přibližně 1,5) a sacharidy (65 až 70 en.%), dále pak zinek, vitamin A a vitamin C.

V patentu č. WO 93/16595 je popsán kapalný výživový prostředek obsahující arginin a určený pro traumatologické a chirurgické pacienty, nikoli však pacienty s proleženinami. Tento prostředek obsahuje 20 en.% proteinů, 24 en.% tuků a 56 en.% sacharidů. Argininu je přítomno 1 až 3 en.%. Poměr množství kyseliny linolové a α -linolenové je 3,5 až 5,5. Energetická hustota činí 5,02 až 6,3 kJ/ml a poměr počtu kalorií k dusíku je 122 až 145. Prostředek dále obsahuje vitaminy a stopové prvky v množství odpovídajícím jedné až dvěma doporučeným denním dávkám.

Patent č. WO 96/08966 uvádí způsob podpory hojení ran oxidem dusnatým (NO), spočívající v podávání sloučenin uvolňujících NO, jako jsou nitrosylované aminy, antioxidantů, jako jsou vitaminy C a E a dalších složek, jako jsou analgetika. V tomto dokumentu nejsou uvažovány ani proleženiny, ani výživové prostředky.

Podstata vynálezu

Bylo nyní zjištěno, že prostředek, účinný proti proleženinám, by měl obsahovat kombinaci živin, které nejen zlepšují hojení ran, ale také působí v předchozích fázích pro zlepšení krevního oběhu a potlačování zánětu. Účinný prostředek tohoto typu, pokud je v kapalné formě, by měl obsahovat arginin (3 až 15 g/l, s výhodou 5 až 10 g/l), vitamin C (troj- až čtrnáctinásobek doporučené denní hladiny, RDA), vitamin E (pěti- až čtyřicetinásobek RDA) a s výhodou také zinek, dávkovaný alespoň 8 mg na litr nebo na den, s přiměřeným poměrem zinek/měď. Další zlepšení prostředku spočívá ve zvýšených hladinách karotenoidů, minerálů (Na, K, Cl) a/nebo flavonoidů (8 až 40 mg/l).

Arginin určený k použití v prostředku podle předkládaného vynálezu může být ve formě volné aminokyseliny nebo ve formě argininem bohatých peptidů či proteinů, jako jsou proteiny hrachu, nebo metabolických ekvivalentů argininu, jako je ornithin či citrulin. Množství argininu, které má být použito, činí 3 až 15 g/den, s výhodou 5 až 10 g/den.

Dávka vitaminu C je zde vyjádřena jako ekvivalenty kyseliny askorbové, které zahrnují vitamin C (kyselinu askorbovou) a sloučeniny, které mohou být v těle na kyselinu askorbovou

přeměněny, jako je kyselina dehydroaskorbová, askorbylpalmitát a další estery askorbylu. Množství ekvivalentů kyseliny askorbové je 180 nebo 200 až 840 mg nebo více na den. S výhodou je tento rozsah 300 až 780, přednostně 350 až 700 mg/den.

Dávka vitaminu E je zde vyjádřena jako ekvivalenty tokoferolu, které zahrnují α -tokoferol a ekvivalenty. Tak 1 mg ekvivalentu α -tokoferolu (TE) (= 1,5 IU vitaminu E) odpovídá 1 mg D- α -tokoferolu, 2,0 mg D- β -tokoferolu, 10 mg D- γ -tokoferolu, 30 mg D- δ -tokoferolu, 2 mg D- α -tokotrienolu nebo 18,6 mg D- β -tokotrienolu. Množství ekvivalentu tokoferolu, které má být použito, činí 50 až 400 mg/den. S výhodou je minimální hladina 100, výhodněji 120 a nejvýhodněji 180 mg/den, zatímco horní limit je s výhodou 320, výhodněji 250 mg/den.

Účinnost popsané kombinace je dále zvýšena přítomností flavonoidů, například v dávce 8 až 40, s výhodou 10 až 30 mg/den. V předkládaném vynálezu flavonoidy zahrnují hydroxysubstituované sloučeniny mající flavonový skelet (2-fenylchromon = 2-fenylbenzopyron) a jejich isomery, jako například isoflavony (3-fenylchromony), chalkony (2-cinnamoylfenoly) a aurony (2-benzylidenbenzofuranony). Mezi flavonoidy se také počítají anthokyanidiny, které se od flavonů liší přítomností pyryliového cyklu místo pyronového. Hydroxylové skupiny flavonoidových sloučenin mohou být - a je výhodné, pokud jsou - částečně alkylovány nebo glykosylovány, jako je tomu v případě přírodních látek typu anthokyanů (tj. glykosylovaných anthokyanidinů) a glykosylovaných flavonolů. Z flavonů je dávana přednost flavonolům, zvláště flavonotetraolům a vyšším hydroxylovaným analogům, jako je kaempferol, kvercetin a myrecitin, a methylovaným analogům, jako je sinensetin, tangeretin a nobiletin, jakož i glykosidům, jako je rutin a myricitrin. Z isoflavonů jsou preferovanými sloučeninami daidzedin a genistein, a z anthokyanidinů pak peonidin, kyanidin, pelargonidin, delfidin, petunidin a valvidin. Jinými preferovanými flavonoidy jsou flavanony (tj. 2,3-dihydroflavony), jako je hesperetin a naringin. Je výhodné použít směsi flavonoidů, jaké jsou v přírodních rostlinných extraktech nebo směsích rostlinných extraktů (např. z citrusu, čaje, hroznů). Flavonoidy podle předkládaného vynálezu s výhodou obsahují alespoň 40 % flavonolů a alespoň 10 % anthokyanů, výhodněji alespoň 60 % flavonolů a 15 % anthokyanů. Je výhodné, jestliže katechiny, proanthokyanidiny a jiné taniny nejsou přítomny, případně tvoří méně než 3 % z flavonoidů.

Prostředek podle předkládaného vynálezu je zaměřen na zlepšení krevního oběhu, urychlení léčby, posílení imunitního systému a kompenzaci úbytku některých složek výživy, který během nemoci nastává. Prostředek také stabilizuje buněčné membrány proti napadení radikály. Vedle tokoferolů a askorbátu je tato funkce posílena glutathionem a NADPH, přičemž

tyto látky organismus získá podáváním methioninu, kofaktorů a energeticky bohatých sloučenin (sacharidů).

Dalšími výhodnými složkami jsou vitaminy B6 (pyridoxal), B12 (kyanokobaltamin) a kyselina listová, z nichž každá je přítomna v množství rovném přibližně trojnásobku doporučené průměrné denní dávky (jako je RDA). Složky jako vitaminy B1 (thiamin) a B2 (riboflavin), měď, zinek a mangan jsou všechny přítomny s výhodou v množství rovném dvojnásobku RDA. Poměr zinku ku mědi je s výhodou v rozmezí 7 až 14, výhodněji 8 až 11. Železo, kobalt, jód, chróm, selén, fluoridy, molybden, kyselina pantothenová, vitamin A (v ekvivalentech retinolu, RE), vitamin D, vitamin K, niacin (v ekvivalentech niacinu, NE), biotin a inositol jsou s výhodou přítomny v množství rovném polovině až čtyřnásobku, výhodněji jedno- až dvojnásobku hodnot RDA. Denní množství podávaných minerálních iontů by mělo s výhodou být toto: sodík 200 až 1200 mg, chlorid 240 až 1400 mg, draslík 500 až 1800 mg, vápník 500 až 1000 mg, fosfor 400 až 900 mg a hořčík 150 až 400 mg.

Karotenoidy (které pro účely předkládaného vynálezu zahrnují xanthiny a xanthofylly) jsou s výhodou podávány v dávce 0,8 až 16 mg za den, s výhodou 1 až 6 mg za den. S výhodou jsou karotenoidy přítomny ve své přírodní formě, jaká se nachází v extraktech z rostlin, jako je rajče, paprika, měsíček zahradní a plod olejové palmy. S výhodou jsou takovéto extrakty míchaný, a prostředek tak může obsahovat např. lutein (20 až 60 %), lykopen (1 až 30 %), α -karoten (5 až 25 %), β -karoten (5 až 40 %), kryptoxanthin (1 až 15 %) a zeaxanthin (1 až 15 %).

Cholin nebo jeho metabolický ekvivalent, jako je betain nebo fosfatidylcholin, se s výhodou podává v dávce 20 až 3000 mg za den, což může odpovídat např. 1 gramu nebo více fosfatidylcholinu. Karnitin, kreatin, respektive taurin mohou být přítomny v denních dávkách 10 až 100 mg, 100 až 1000 mg, respektive 10 až 100 mg.

S výhodou mohou být přítomny i VNM kyseliny s dlouhým řetězcem řady ω -3, zejména EPK a DHK. Celková denní dávka EPK a DHK je s výhodou v rozmezí 0,1 až 1,0 g. Poměr ω -6/ ω -3 u těchto VNM kyselin s dlouhým řetězcem nabývá hodnot 1 až 6, s výhodou 2 až 5. Může být přítomna i kyselina linolenová (ω -6), s výhodou v dávce nejméně 0,1 g za den.

Další výhodnou skupinou složek prostředku podle předkládaného vynálezu jsou pokrmová vlákna, mezi které patří rozpustné neškrobové polysacharidy, jako je arabská guma nebo pektin, nerozpustné neškrobové polysacharidy, jako je celulóza, hemicelulóza a lignin, oligosacharidy, jako je inulin či galaktooligosacharidy, a/nebo resistantní škrob. Výhodná dávka pokrmových vláken činí 3 až 20 g za den nebo 3 až 20 g v litru.

Sacharidy, příchutě a extrakty z kvasnic mohou dále zlepšit nutriční a organoleptickou kvalitu prostředku. Výrobek je s výhodou balen ve formě, která jej chrání před působením kyslíku a světla, zvláště ultrafialového, například v jednotkách po 100 až 1000 ml. Malá množství jsou vhodná jako doplňky stravy, kdežto velká množství jako úplná výživa pro střevní aplikaci.

Množství argininu, vitamínu C a vitamínu D jakožto důležitých složek prostředku může být také definováno vztahem na jednotku energetického obsahu (1000 kJ) nebo na jednotku objemu, jak je uvedeno v nárocích. Podobná definice může být použita i pro výhodné složky, jako jsou flavonoidy (3,8 až 14 mg/1000 kJ, 16 až 80 mg/l), karotenoidy (0,4 až 4,8 mg/1000 kJ, 1,6 až 24 mg/l), zinek (4,3 až 14 mg/1000 kJ, 18 až 75 mg/l) a měď (0,6 až 2,4 mg/1000 kJ, 2,5 až 12 mg/l).

Formou přehledu jsou v tabulce 1 uvedeny doporučené a výhodné rozsahy složení, jakož i příklady přípravků použitelných jako kapalný prostředek, který zajišťuje celkové denní minimum přísunu živin a který může být podle potřeby doplněn energetickými složkami.

Tabulka 1

Živina	Jednotka	Doporučená denní dávka ^a	Rozsah (za den)	Výhodný rozsah (za den)	Příklad 2 Posilující nápoj (400 ml za den)	Příklad 1 Posilující sondová výživa (1l/den)
energie	kJ			1255 až 5440	2090	4184
proteiny	g			25 až 90	40	64
sacharidy	g			40 až 160	56	126
tuky	g			5 až 36	14	27
arginin	g		3 až 15	5 až 10	6	7
methionin	g		0,8 až 5	1 až 3	0,9	1,8
kyselina askorbová	mg	50 až 60	180 až 840	300 až 700	500	530
tokoferol (TE)	mg	8 až 10	50 až 400	80 až 250	200	200
flavonoidy	mg		8 až 40	10 až 30	23	23
vitamin A (RE)	μg	800 až 1000	200 až 1500	400 až 1200	500	900
thiamin (B1)	mg	1,1 až 1,5	1 až 9	2 až 5	3,0	3,6

riboflavin (B2)	mg	1,3 až 1,8	1 až 10	1,7 až 5	3,0	3,7
vitamin B6	mg	1,4 až 2	4 až 25	5 až 10	6,0	6,8
vitamin B12	µg	2	2 až 100	2,5 až 20	3,0	4,2
vitamin D	µg	5 až 10	1 až 40	8 až 20	10	13
kyselina listová	µg	150 až 200	300 až 2000	400 až 1200	600	680
kyselina pantothenová	mg	4 až 7	4 až 40	6 až 24	8	10
biotin	µg	30 až 100	40 až 800	50 až 500	76	136
vitamin K1	µg	45 až 80	20 až 240	50 až 120	56	60
niacin (NE)	mg	12 až 20	6 až 80	35 až 75	51	64
karnitin	mg		10 až 100	10 až 40	15	15
inositol	mg		10 až 250	20 až 250	50	50
taurin	mg		4 až 100	8 až 40	15	15
cholin (ekv.)	mg		20 až 3000	80 až 1000	100	1000
karotenoidy	mg		0,8 až 16	1 až 8	4	4
hořčík	mg	270 až 400	80 až 600	150 až 400	160	360
zinek	mg	12 až 15	8 až 80	14 až 45	22	36
železo	mg	10 až 15	5 až 60	5 až 20	8	14
měď	mg	1 až 3	1 až 12	2 až 10	3,0	3,9
kobalt	µg		0 až 10	1 až 6	3	3
mangan	mg	2 až 5	1 až 30	2 až 20	8,0	9,8
jod	µg	150	25 až 500	50 až 250	100	160
selen	µg	40 až 70	35 až 300	50 až 250	100	126
chrom	µg	50 až 200	10 až 100	15 až 75	33	54
molybden	µg	75 až 250	35 až 300	40 až 200	80	160
fluorid	mg	1,5 až 4	0,5 až 16	0,5 až 2,5	0,6	2,0
chlorid	mg		180 až 2000	240 až 1500	350	1300
sodík	mg		120 až 2400	200 až 1200	250	1000
draslík	mg		200 až 2000	500 až 1800	800	1500
vápník	mg	800 až 1200	300 až 1500	500 až 1000	820	650
fosfor	mg	800 až 1200	200 až 1400	400 až 900	720	500

^a Standardní doporučená denní dávka, jako je RDA

Příklady provedení vynálezu

Příklad 1

Složky uvedené v tabulce 1 byly v množstvích rovných tisícinásobku hodnot z jejího posledního sloupce smíchány v nádrži, homogenizovány způsobem běžným v tomto oboru a doplněny do celkového objemu 1000 l. Směs byla balena do dávek o objemu 500 ml pro použití ve formě sondy.

Příklad 2

Složky uvedené v tabulce 1 byly v množstvích rovných tisícinásobku hodnot z jejího šestého sloupce smíchány v nádrži, homogenizovány způsobem běžným v tomto oboru a doplněny do celkového objemu 400 l. Směs byla balena do kartonových nádob o objemu 200 ml.

Příklad 3

Následující složky, totiž 600 g sodíku, 900 g chloridu, 150 g tokoferolu, 800 g cholinu (žádné flavonoidy a žádné karotenoidy) a další přísady v množstvích rovných tisícinásobku hodnot z šestého sloupce tabulky, byly smíchány a baleny tak, jak je uvedeno v příkladu 2. Produktem je bělavý nápoj, který je zvláště vhodný pro léčbu proleženin po významných ztrátách minerálů, jak je tomu u chronických otevřených zranění.

PATENTOVÉ NÁROKY

1. Výživový posilující prostředek vhodný pro léčbu proleženin, vyznačující se tím, že obsahuje proteiny, sacharidy a tuky v těchto denních dávkách: 3 až 15 g argininu nebo jeho ekvivalentů, 180 až 840 mg ekvivalentů kyseliny askorbové a 50 až 400 mg ekvivalentů α -tokoferolu.
2. Prostředek podle nároku 1, vyznačující se tím, že na jednotku denní dávky obsahuje 5 až 10 g argininu nebo jeho ekvivalentů, 300 až 700 mg ekvivalentů kyseliny askorbové, 80 až 250 mg ekvivalentů tokoferolu a 8 až 80 mg zinku.
3. Prostředek podle nároků 1 nebo 2, vyznačující se tím, že na jednotku denní dávky dále obsahuje 8 až 40 mg, s výhodou 10 až 30 mg flavonoidů, které s výhodou zahrnují flavonoly a anthokyany.
4. Prostředek podle kteréhokoliv z nároků 1 až 3, vyznačující se tím, že na jednotku denní dávky dále obsahuje 14 až 45 mg (s výhodou 18 až 36 mg) zinku a/nebo 2 až 10 mg (s výhodou 2,5 až 6 mg) mědi, s molárním poměrem zinku ku mědi mezi 7 a 14.
5. Prostředek podle kteréhokoliv z nároků 1 až 4, vyznačující se tím, že na jednotku denní dávky dále obsahuje 0,8 až 16 mg karotenoidů, které se s výhodou skládají z luteinu (20 až 60 %), lykopenu (1 až 30 %), α -karotenu (5 až 25 %), β -karotenu (5 až 40 %), kryptoxanthinu (1 až 15 %) a zeaxanthinu (1 až 15 %).
6. Prostředek podle kteréhokoliv z nároků 1 až 5, vyznačující se tím, že na jednotku denní dávky dále obsahuje alespoň jednu z následujících látek: 0,8 až 5 g (s výhodou 1 až 3 g) methioninu, 0,4 až 1,2 mg kyseliny listové, 4 až 10 mg vitaminu B6 a 2 až 20 μ g kyanokobalaminu.
7. Prostředek podle kteréhokoliv z nároků 1 až 6, vyznačující se tím, že na 1000 ml dále obsahuje alespoň jednu z následujících látek: 0,2 až 1,5 mg ekvivalentů retinolu, 8 až 20 mg vitaminu D, 2 až 5 mg thiaminu, 1,7 až 5 mg riboflavinu, 80 až 200 mg ekvivalentů cholinu, 6 až 24 mg kyseliny pantothenové, 50 až 500 μ g biotinu, 4 až 20 mg manganu, 5 až 20 mg železa a 70 až 140 μ g selenu.
8. Prostředek podle kteréhokoliv z nároků 1 až 7, vyznačující se tím, že v denní dávce obsahuje alespoň 800 mg sodíku a/nebo alespoň 1200 mg chloridu.
9. Prostředek podle kteréhokoliv z nároků 1 až 8, vyznačující se tím, že obsahuje 50 až 100 g/l (neboli 22 až 38 energetických %) proteinů, 60 až 180 g/l (neboli 36 až 60 energetických %) sacharidů a 20 až 40 g/l (neboli 20 až 30 energetických %) tuků, přičemž z tuků připadá 0,05 až 0,5 g/l na kyselinu dokosaheptaenovou při poměru ω -6/ ω -3 mezi 2 a 5.

10. Prostředek podle kteréhokoliv z předcházejících nároků, v y z n a č u j í c í s e t í m, ž e na 1000 kJ obsahuje 1,4 až 4,3 g argininu, 96 až 359 mg ekvivalentů kyseliny askorbové a alespoň jednu z následujících látek: 24 až 120 mg ekvivalentů α -tokoferolu a 4,8 až 12 mg zinku.

11. v jednom litru obsahuje 6 až 20 g argininu, 400 až 1800 mg ekvivalentů kyseliny askorbové a alespoň jednu z následujících látek: 100 až 600 mg ekvivalentů α -tokoferolu a 20 až 60 mg zinku.

12. Prostředek podle kteréhokoliv z předcházejících nároků, v y z n a č u j í c í s e t í m, ž e obsahuje 3,8 až 5,4 kJ/ml.