

PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

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

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **10.11.2003**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **15.06.2005**
(Věstník č. 6/2005)

(21) Číslo dokumentu:

2003-3042

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl. :
A 23 L 1/29
A 61 K 35/78

(71) Přihlašovatel:

NATURPRODUKT CZ SPOL. S R. O., Šestajovice, CZ

(72) Původce:

Škottová Nina Doc. RNDr. CSc., Bedihošť, CZ
Ulrichová Jitka Prof. RNDr. CSc., Olomouc, CZ
Šimánek Vilím Prof. MUDr. CSc., DrSc., Olomouc, CZ
Krajíček Milan PharmDr., Opava, CZ
Adamec Karel Ing., Horní Bludovice, CZ

(74) Zástupce:

ing. Petr Soukup, Švédská 3, Olomouc, 77200

(54) Název přihlášky vynálezu:

Potravinový doplněk na bázi silymarinu

(57) Anotace:

Potravinový doplněk na bázi silymarinu, přispívající ke zkvalitnění diety s pozitivním účinkem na snížení rizika civilizačních onemocnění, obsahuje jako účinné složky směs 10 až 90 % hmotnostních standardizované frakce flavonolignanů z extraktu ostropeře mariánského (*Cardui mariae fructus extractum siccum*) a 90 až 10 % hmotnostních galenicky upravené sušené hlízy jakonu (*Smallanthus sonchifolius*). Výhodně jsou jeho účinné složky smíseny až s 20-ti násobným hmotnostním množstvím fyziologicky neškodného vehikula.

CZ 2003 - 3042 A3

Potravinový doplněk na bázi silymarinu

Oblast techniky

Vynález se týká složení potravinového doplňku na bázi silymarinu, tedy standardizované frakce flavonolignanů z extraktu semen ostropestřce mariánského (*Silybum marianum*), přispívajícího ke zkvalitnění diety s pozitivním účinkem na snížení rizika civilizačních onemocnění, jako jsou diabetes mellitus a hyperlipidemie, případně příznivě působícího na celkový zdravotní stav organismu u rizikových skupin populace.

Dosavadní stav techniky

Silybum marianum (L.) Gaertner (ostropestřec mariánský, Asteraceae) je používán po několik století v evropské tradiční medicíně pro své hepatoprotektivní účinky. Jeho kořeny, listy a semena byly upravovány jako potravina (Morazzoni a Bombardelli, 1995). Název silymarin je používán pro extrakt ze semen *S. marianum* (*Cardui mariae fructus extractum siccum*), který obsahuje 70[±]80% silymarinového komplexu, tj. směsi flavonolignanů standardizované na silibinin, a 30[±]20% chemicky nedefinované frakce.

Extrakt *S. marianum* a silibinin chrání játra před účinkem hepatotoxických látek (viz DE-A 19 23 082 a DE-A 35 37 656).

Extrakt *S. marianum* a silibinin inhibuje měďnatými ionty indukovanou oxidaci lidských LDL lipoproteinů *in vitro* (Škottová a spol., 1999).

Extrakt a flavonolignany *S. marianum*, zejména silibinin bishemisukcinát, jsou účinné v podpůrné terapii při léčbě cytostatiky (Lentzen a spol., 1998).

V České republice je extrakt *S. marianum* aktivní složkou léků klasifikovaných jako hepatoprotektiva, např. FLAVOBION[®], SILYGAL[®], LAGOSA[®] nebo LEGALON[®] (obsah extraktu v tabletě je 100^{ai}/~~204~~ mg, ^{to je ai} ~~77~~ 70/150 mg silymarinového komplexu), ve fytopřípravku SIMEPAR[®] je extrakt *S. marianum* v kombinaci s vitamíny komplexu B, v HEPABENU[®] s extraktem *Fumaria officinalis* a v HEPATOFALK[®] PLANTA s extraktem *Chelidonium majus*. U těchto přípravků je rozšířena jejich indikace o cholekinetický a choleretický účinek.

V potravních doplncích je množství extraktu v tabletě 15^{ai}/~~100~~ mg, ^{to je ai} ~~10~~ 10/70 mg silymarinového komplexu.

Je pak rovněž popsán potravní doplněk s účinkem na plasmové lipidy a antioxidační kapacitu krve dle CZ ^{Přít. 293046} PV-2000-4404, který jako účinné složky obsahuje směs suchého extraktu ostropeře mariánského a alespoň jednoho rostlinného oleje, obsahujícího n-3 a n-6 polynenasycené mastné kyseliny. Tento přípravek ovlivňuje pozitivně cholesterolové parametry, jaterní steatózu a antioxidační stav organismu, ale nemá prebiotické účinky.

V návaznosti na hledání nových přírodních zdrojů vykazujících antidiabetické, nutriční, imunostimulační a jiné vlastnosti bylo experimentálně zjištěno, že pozitivní prebiotické účinky vykazují zpracované hlízy jakonu (*Smallanthus sonchifolius*), což je publikováno například v článcích *Romina Pedreschi and kol.: „Andean Yacon Root (Smallanthus sonchifolius Poepp. Endl) Fructooligosacharides as a Potential Novel Source of Prebiotics“, Journal of Agricultural and Food Chemistry, 2003* nebo *Aleš Lebeda a kol.: „Biologická a chemická variabilita maky a jakonu“, Chem. Listy 97, 548^{ai}/556 (2003).*

Je proto snahou nového vynálezu vytvořit takový potravinový doplněk, který by skloubil známé účinky silymarinu s novými účinky jakonu.

Podstata vynálezu

Nové účinky proti dosavadnímu stavu techniky vykazuje potravinový doplněk na bázi silymarinu, přispívající ke zkvalitnění diety s pozitivním účinkem na snížení rizika civilizačních onemocnění, jehož podstata spočívá v tom, že jako účinné složky obsahuje směs 10 až 90 hmotnostních (%) standardizované frakce flavonolignanů z extraktu ostropeře mariánského (*Cardui mariae fructus extractum siccum*) a 90 až 10 hmotnostních (%) galenicky upravené sušené hlízy jakonu (*Smallanthus sonchifolius*).

Další podstatou vynálezu je, že jeho účinné složky jsou popřípadě smíseny až s 20-ti násobným hmotnostním množstvím fyziologicky neškodného vehikula, které ve výhodném složení obsahuje 0,1 až 80 hmotnostních (%) inertního plniva a 0,05 až 10 hmotnostních (%) lubrikantů.

Taky je podstatou vynálezu, že inertní plnivo je vybráno ze skupiny látek mikrokrytalická celulóza a/nebo oxid křemičitý a/nebo bramborový škrob a/nebo kukuřičný škrob a/nebo modifikovaný škrob, a že lubrikanty jsou vybrány ze skupiny látek mastek a/nebo hydratovaný oxid křemičitý a/nebo kyselina stearová a/nebo stearan vápenatý.

Potravinový doplněk výše uvedeného složení se projevuje tím, že kombinace silymarinu s jakonem působí pozitivně v prevenci chronických civilizačních onemocnění charakteristických atherogenním lipoproteinovým profilem, jaterní steatózou a zhoršeným antioxidačním stavem organismu. Potravinový doplněk dále vykazuje prokazatelné prebiotické účinky, neboť jakon obsahuje cukry, které podporují nepatogenní střevní flóru, která má příznivý vliv na činnost trávicího ústrojí.

Příklady provedení vynálezu

Konkrétní možné uplatnění vynálezu je patrné z následujících příkladů :

Příklad 1 :

Účinky zvoleného složení potravinového doplňku, ^{to je} ~~tj.~~ nutraceutika, byly testovány na skupině 44 dobrovolníků, ^{tedy} ~~tj.~~ probandů, metabolické poradny jedné z nemocnic olomouckého regionu, kde kriteriem pro jejich zařazení do studie byl nález metabolického syndromu, ^{to je} ~~tj.~~ prokázaná hyperinzulinémie, hypertenze, hypertriglyceridémie a obezita. Souhlas k provedení studie dala etická komise příslušné nemocnice. Probandi byli rozděleni do třech skupin :

- 1) PLACEBO : 15 probandům, tedy pacientům, z této skupiny byla podávána mikrokrytalická celulóza P, jako placebo, v denní dávce 3,2 mg, když jedna tobolka obsahovala 200 mg celulózy P.
- 2) SYLMARIN : 14 probandům byl podáván silymarin v denní dávce 0,8 g, když 1 tobolka obsahovala 134 mg silymarinu.
- 3) SYLMARIN-JAKON : 15 probandům z této skupiny byl podáván kombinovaný preparát v denní dávce 0,8 g silymarinu a 2,4 g jakonu, když 1 tobolka obsahovala 50 mg silymarinu a 150 mg galenicky upravených hlíz jakonu.

Klinická studie byla provedena v průběhu roku 2002, kdy preparáty byly probandům podávány po dobu 90 dní. Následně byly výsledky studie hodnoceny pomocí statistické metody analýzy rozptylu, ^{tedy} ~~tj.~~ ANOVA. Vstupní výsledky na začátku 1.měsíce studie a výstupní výsledky na konci 3.měsíce studie i jejich difference byly statisticky vyhodnoceny a porovnávány s hodnotami placeba. Výsledky jsou uvedeny v tabulce 1.

Výsledný účinek nutraceutika obsahujícího pouze silymarin se projevil statisticky významným poklesem hladiny triacylglycerolů a u kombinace jakonu a silymarinu došlo k statisticky významnému poklesu hladiny triacylglycerolů a glukózy v krvi pacientů. Nebyly nalezeny statisticky významné negativní vlivy obou podávaných nutraceutik na parametry bezpečnostní laboratoře.

Parametr	Skupina	1 den	90 den	po 90 dnech	Trend	Signif.
					S	
TAG	SIL	2,16 ± 1,10	1,88 ± 0,69	- 0,28 ± 0,93	↓	0,029*
Mmol.l ⁻¹	Placebo	1,94 ± 0,89	2,78 ± 1,91	+ 0,84 ± 1,56		
TAG	SIL+JAK	2,24 ± 0,97	1,92 ± 0,78	- 0,32 ± 0,66	↓	0,017*
Mmol.l ⁻¹	Placebo	1,94 ± 0,89	2,78 ± 1,91	+ 0,84 ± 1,56		
Cholesterol	SIL	6,49 ± 1,13	6,05 ± 1,17	- 0,44 ± 1,01	↔	0,927
Mmol.l ⁻¹	Placebo	6,56 ± 2,53	6,17 ± 1,21	- 0,39 ± 1,75		
Cholesterol	SIL+JAK	5,43 ± 1,11	5,55 ± 1,07	+ 0,13 ± 1,01	↔	0,327
Mmol.l ⁻¹	Placebo	6,56 ± 2,53	6,17 ± 1,21	- 0,39 ± 1,75		
<i>Glucose</i> Glucose	SIL+JAK	6,93 ± 1,56	6,50 ± 1,78	- 0,43 ± 0,83	↓	0,041*
Mmol.l ⁻¹	SIL	6,79 ± 1,99	7,05 ± 2,63	+ 0,26 ± 0,90		

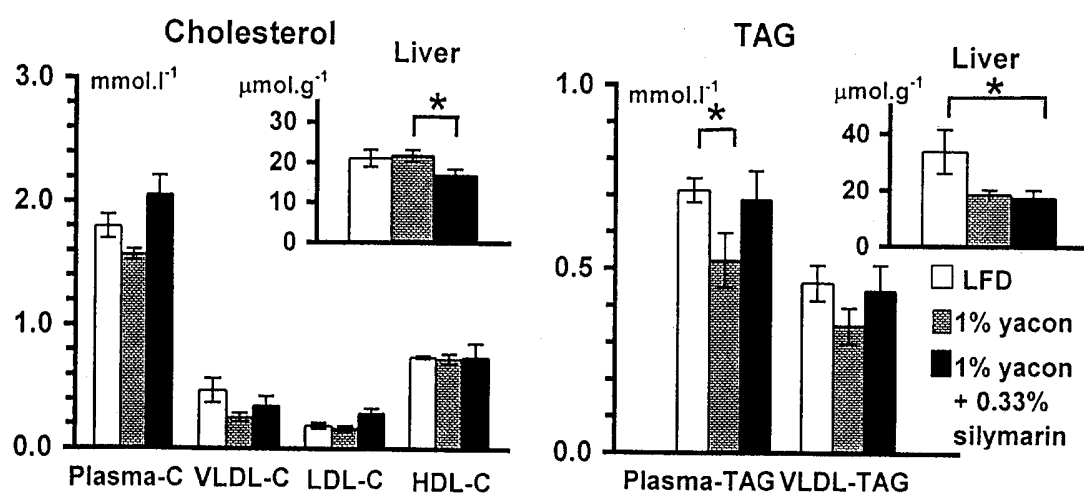
Tabulka 1. Vliv směsi silymarinu (SIL) + jakonu (JAK) na triacylglyceroly (TAG), cholesterol a glukózu u probandů s metabolickým syndromem (průměr ± S.D., *p < 0,05).

Příklad 2 :

Hypolipidemické a antioxidační efekty jakonu, silymarinu a kombinace těchto drog byly studovány u potkanů na dvou experimentálních modelech dietně indukovaných změn v lipidovém metabolismu a antioxidačním stavu potkanů. Obě diety obsahovaly 1% cholesterolu a 10% kvalitativně odlišného tuku. Pro vyvolání jaterní steatózy s fibrózou a proatherogenních změn v lipoproteinovém profilu bylo použito vepřové sádlo, které je bohaté na nasycené a mononenasycené mastné kyseliny (lard fat diet - LFD), a pro senzibilizaci oxidačního stavu potkanů byl použit rybízový olej bohatý na polynenasycené mastné kyseliny (black currant oil diet –

BCOD). Jakon a silymarin byly podávány po dobu 3 týdnů jako součásti těchto diet v koncentracích 0,1, 0,5 a 1,0%, v kombinaci drog byly zvoleny dietní koncentrace 1% jakonu (mikronizovaný prach ze sušených hlíz) a 0,33% silymarinu.

Kombinace 1% jakonu s 0,33% silymarinu (obr. 1) vedla ke snížení VLDL-cholesterolu a zabránila vzestupu plasmových a VLDL triacylglycerolů, v játrech se efekt kombinace drog projevil poklesem obsahu cholesterolu a TAG u sádlové (LFD) diety. Oxidační parametry nebyly kombinací drog v sádlové dietě významně ovlivněny, ale u diety s polynenasycenými mastnými kyselinami (BCOD) se po kombinaci drog zvýšila hladina krevního GSH. Tyto výsledky naznačily potenciální hypotriglyceridemický a VLDL snižující efekt hlíz jakonu. V kombinaci jakonu se silymarinem, který pozitivně ovlivňuje především cholesterolové parametry a GSH, se dosáhlo i poklesu lipidů v játrech a zvýšení GSH v krvi. Kombinace jakonu se silymarinem se proto jeví velmi slibně pro pozitivní ovlivňování a prevenci civilizačních onemocnění charakteristických atherogenním lipoproteinovým profilem, jaterní steatózou a zhoršeným antioxidačním stavem organismu.



Obrázek 1. Účinek směsi jakon + silymarin na profil lipoproteinů a jaterních lipidů u potkana (průměr ± S.E., n=6, *p<0,05)

Příklad 3 :

Jako optimální léková forma splňující požadavky na stabilitu a homogenitu byla po klinickém odzkoušení vybrána želatinová tobolka o hmotnosti 300 mg následujícího příkladného složení :

- pomletá sušená hlíza jakonu 150 mg
- mikronizovaný silymarinový komplex 70 mg
- stearan hořečnatý 6 mg
- kukuřičný škrob 37 mg
- mikrokrystalická celulóza 37 mg

Průmyslová využitelnost

Potravinový doplněk na bázi silymarinu je možno použít k prevenci před vznikem civilizačních onemocnění, jako jsou např. ^{diabetes} diabetes mellitus a hyperlipidemie, popřípadě jako preventivní doplněk působící příznivě na celkový stav lidského organismu.

PATENTOVÉ NÁROKY

1. Potravinový doplněk na bázi silymarinu, přispívající ke zkvalitnění diety s pozitivním účinkem na snížení rizika civilizačních onemocnění, **vyznačující se tím**, že jako účinné složky obsahuje směs 10 až 90 hmotnostních (%) standardizované frakce flavonolignanů z extraktu ostropeře mariánského (*Cardui mariae fructus extractum siccum*) a 90 až 10 hmotnostních (%) galenicky upravené sušené hlízy jakonu (*Smallanthus sonchifolius*).
2. Potravinový doplněk na bázi silymarinu podle nároku 1, **vyznačující se tím**, že jeho účinné složky jsou popřípadě smíseny až s 20-ti násobným hmotnostním množstvím fyziologicky neškodného vehikula.
3. Potravinový doplněk na bázi silymarinu podle nároku 2, **vyznačující se tím**, že fyziologicky neškodné vehikulum obsahuje 0,1 až 80 hmotnostních (%) inertního plniva a 0,05 až 10 hmotnostních (%) lubrikantů.
4. Potravinový doplněk na bázi silymarinu podle nároku 3, **vyznačující se tím**, že inertní plnivo je vybráno ze skupiny látek mikrokrytalická celulóza a/nebo oxid křemičitý a/nebo bramborový škrob a/nebo kukuřičný škrob a/nebo modifikovaný škrob.
5. Potravinový doplněk na bázi silymarinu podle nároku 3, **vyznačující se tím**, že lubrikanty jsou vybrány ze skupiny látek mastek a/nebo hydratovaný oxid křemičitý a/nebo kyselina stearová a/nebo stearan vápenatý.