

UŽITNÝ VZOR

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(21) Číslo přihlášky: **2013 - 27873**

(22) Přihlášeno: **02.05.2013**

(47) Zapsáno: **05.08.2013**

(11) Číslo dokumentu:

25717

(13) Druh dokumentu: **U1**

(51) Int. Cl.:

A61K 33/00 (2006.01)

A61P 19/10 (2006.01)

(73) Majitel:

Výzkumný ústav anorganické chemie, a. s., Ústí nad Labem, CZ

(72) Původce:

Tokarová Věnceslava Dr. Ing., Ústí nad Labem, CZ

Krupová Dagmar, Ústí nad Labem, CZ

(74) Zástupce:

Mgr. Ing. Stanislav Babický, Budovatelů 2407, Most, 43401

(54) Název užitého vzoru:

Preparát pro komplexní výživu kostí

CZ 25717 U1

Preparát pro komplexní výživu kostí

Oblast techniky

Technické řešení se týká preparátu pro komplexní výživu kostí, který dodává minerály pro stavbu kostní tkáně a chrání tak organismus před osteoporózou.

5 Dosavadní stav techniky

Osteoporóza je onemocněním, jehož příčinou je porucha látkové výměny (metabolismu) kostní tkáně. V kostech se vytvářejí póry, důsledkem čehož je řidnutí kostí. Vnějšími tělesnými projevy jsou bolesti zad a snadná lámavost kostí. V pozdějších stádiích může docházet i ke zmenšení tělesné výšky a tvorbě hrbu v oblasti zad. Zhoršuje se také celková pohyblivost člověka [Blahoš Jaroslav: Osteoporóza, diagnostika a terapie v praxi, 1. vyd., Praha: Galén, 1995, ISBN 80-85824-26-4].

Osteoporóza se nejvíce vyskytuje ve stáří, a to více u žen než u mužů vzhledem k tomu, že po menopauze v důsledku úbytku estrogenů se kost snáze odbourává. Protože pohyb je jedním z preventivních kroků proti osteoporóze vzhledem k tomu, že podporuje výživu kostní tkáně, je častý nedostatek pohybu ve stáří rovněž rizikovým faktorem [Blahoš Jaroslav: Osteoporóza, diagnostika a terapie v praxi, 1. vyd., Praha: Galén, 1995, ISBN 80-85824-26-4].

Pro látkovou výměnu v kostech je velmi důležitý především metabolismus vápníku (kalcia). Vápník je jedním ze základních biogenních prvků, v lidském těle je ho zhruba 1 kg, z čehož je 99 % v kostech, zbytek je v buňkách a mimobuněčné tekutině, mimo jiné též v krevním séru, kde je přítomen jednak ve formě volných iontů, ale také vázán do citrátových, fosforečnanových a uhličitanových komplexů nebo ve vazbě na proteiny [Borovanský Ladislav: Soustavná anatomie člověka. 4., opr., z části pozm. a dopln. vyd. Praha: Avicenum, 1972-1973, 2. sv.].

Oběh vápníku v lidském těle je důležitý též pro funkci buněčných membrán, převod nervových vzruchů, srážení krve, regulaci životního cyklu buněk, v činnosti ledvin apod. Při nedostatku vápníku v oběhu, buď kvůli jeho nedostatečnému přísunu v potravě nebo kvůli snížené schopnosti těla vstřebat vápník z potravy, tělo využívá kostní tkáň jako jeho zásobárnu, vlivem úbytku vápníku z kosti pak vzniká osteoporóza [Borovanský Ladislav: Soustavná anatomie člověka. 4., opr., z části pozm. a dopln. vyd. Praha: Avicenum, 1972-1973, 2. sv.].

Vstřebávání vápníku z potravy a jeho oběh v těle jsou řízeny regulačním mechanismem nazývaným kalciová homeostáza, jehož podstatou je hormonální systém. Kromě základních regulačních prvků tohoto hormonálního systému, kterými jsou hormony kalcitonin a parathormon, je pro udržení stálé hladiny vápníku v krvi klíčový vitamin D, produkovaný tělem po ozáření kůže UV zářením (při opalování). Produkce vitaminu D lidským tělem nicméně v pozdějším věku klesá. Vitamin K je naproti tomu důležitý pro podporu tvorby a aktivaci kalcitoninu [Borovanský Ladislav: Soustavná anatomie člověka. 4., opr., z části pozm. a dopln. vyd. Praha: Avicenum, 1972-1973, 2. sv.].

Na metabolismu vápníku se dále podílejí mužské a ženské pohlavní hormony (estrogeny a androgeny), hormony štítné žlázy (patří mezi ně i již zmíněný kalcitonin), pro jejichž správnou činnost je nutný dostatečný pravidelný přísun jodu, také však inzulin a růstový hormon [Borovanský Ladislav: Soustavná anatomie člověka. 4., opr., z části pozm. a dopln. vyd. Praha: Avicenum, 1972-1973, 2. sv.].

Osteoporózou je v různé míře ohroženo prakticky celé obyvatelstvo zejména staršího věku, přičemž rozvoj tohoto onemocnění začíná již ve věku středním, zejména u žen po menopauze, u nichž klesá produkce estrogenu. Prodělaná anorexie nebo časté jednostranné diety riziko ještě zvyšují.

Součástí přirozené prevence osteoporózy je životní styl s dostatkem pohybu a pestrá strava s dostatečným přísunem potřebných složek pro výživu kostí.

Při narušené činnosti štítné žlázy nebo diabetu je pečlivá léčba těchto nemocí také součástí prevence osteoporózy.

Vzhledem k již zmíněnému využívání kostní tkáně k pokrytí okamžitých potřeb vápníku organismem [Borovanský Ladislav: Soustavná anatomie člověka. 4., opr., z části pozm. a dopln. vyd.. Praha: Avicenum, 1972-1973, 2. sv] je třeba se vyvarovat konzumace většího množství potravin, které pro svou metabolizaci potřebují vápník. Jedná se o alkohol, cukr, reveň a zeleninu obsahující oxaláty (například špenát), ale také kouření a pití kávy. Také kyselina fosforečná, obsažená v coca-cole a podobných nápojích, odčerpává z těla vápník.

Hormonální terapie může spočívat například u žen po menopauze v hormonální substituční léčbě užíváním estrogenů, obecně u všech pacientů je možné užívání kalcitoninu (na trhu je dostupný lososí kalcitonin) [www.wikipedia.cz, heslo osteoporóza].

Nepřímo je možné podpořit produkci a aktivitu kalcitoninu užíváním vitamínu K, vhodné je také užívání vitamínu D, je ale třeba vědět, že ve vysokých dávkách je tento vitamin toxický a metabolismus vápníku a fosforu naopak narušuje [www.wikipedia.cz, heslo vitamin D].

Kromě výše uvedených léčebných postupů, které podporují zdravý metabolismus kostní tkáně, se předepisuje užívání preparátů obsahujících základní stavební prvky kostí. Například se užívají bisfosfonáty, což jsou deriváty kyseliny pyrofosforečné s vysokou afinitou ke kostní tkáni, které nahrazují odbouranou kostní hmotu. Musejí se podávat na lačno a zapít dostatečným množstvím vody. Jejich nevýhodou je dráždění horní části zažívacího traktu, kromě toho někdy způsobují obtíže v hojení po extrakci zubu až osteonekrózu čelisti. Při jejich užívání je však třeba v daný okamžik vyloučit ze stravy vápník (tedy i mléko), železo, hořčík a mangan, neboť tyto prvky na sebe váží bisfosfonáty a ty pak procházejí tělem bez účinku. Pokud se užívá vápník jako doplněk stravy, pak nejméně 4 hodiny po užití bisfosfonátu. Bisfosfonáty se totiž vazbou vápníku podílejí na regulaci jeho hladiny v krvi [Mundy, G.R.: Calcium homeostasis: Hypercalcemia and hypocalcemia. London, UK, Martin Dunitz, 1990, 69-100].

Často se zdůrazňuje dostatečný přísun vápníku, jehož doporučená denní dávka je 1000 až 1200 mg, přičemž zhruba polovinu této dávky je vhodné zajistit přirozenou stravou, zbytek vhodnými léky nebo doplňky stravy. Užívání fluoru podporuje zpevnění kostí tím, že potlačuje odbouratelnost kostní tkáně, ale je třeba opatrnosti v dávkování vzhledem k toxicitě fluoru [www.wikipedia.cz, heslo fluor].

Kromě vápníku je také třeba dostatečný přísun hořčíku, který podporuje využití vápníku v těle. Jak vápník, tak hořčík jsou pro tělo nejlépe využitelné v organické formě jako laktáty nebo citráty. Často prodávané uhličitany se vstřebávají podstatně méně. Dalším minerálem podporujícím využití vápníku je také draslík. Samozřejmě přísun fosforu ve vhodné, dobře vstřebatelné formě také podporuje růst kostní tkáně.

Na trhu pochopitelně existují různé doplňky stravy jako prevence a komplementární léčba osteoporózy. Z veterinárních doplňků stravy je na trhu dostupný Bio-Weyxin 416 Dog Motio pro komplexní výživu kloubů, chrupavek, šlach, vaziv a kostí, jehož hlavní složkou je mikrokrytalický hydroxylapatit, dále pak kyselina hyaluronová, omega-3-mastné kyseliny a vitaminy D a E v mikroemulzi. Výrobek je určen jak pro prevenci a léčbu nemoci kloubů, tak pro výživu kostí u psů. Minerály pro kostní tkáň v tomto výrobku zajišťuje hydroxylapatit $\text{Ca}_5(\text{OH})(\text{PO}_4)_3$, podporu zdravého metabolismu kostní tkáně vitamin D. Z humánních přípravků je snad nejkomplexnější Bone Up ve formě kapslí. Jako hlavní účinnou složku pro výživu kostí obsahuje hydroxylapatit. Pro efektivní působení se doporučuje brát tento přípravek spolu s jídlem obsahujícím převážně bílkoviny (nejlépe s masem), neboť žaludek produkuje zvýšené množství kyseliny nutné pro rozklad ve vodě nerozpustného, ale v kyselém prostředí se rozkládajícího hydroxylapatitu. Je také možné brát tento přípravek spolu s lékem Betain HCl & Pepsin, který se předepisuje při nedostatečné tvorbě žaludečních kyselin. Jedna dávka léku je 6 kapslí. Jak je uvedeno, oba přípravky obsahují jako zdroj vápníku a fosforu hydroxylapatit, jeho využitelnost však není jednoznačná. Zatímco psi, masožravé šelmy, mají v žaludku pravděpodobně dostatek kyselin k rozkladu hydroxylapatitu na účinné složky, u člověka je třeba potřebnou kyselost zajistit buď současnou konzumací masa nebo jiného přípravku dodávajícího žaludeční kyseliny. Konzumace šesti kapslí v

jedné dávce je rovněž přílišná. Hydroxylapatit jako doplněk stravy, i když si jej organismus staví z Ca a P v potravě jako základní složku kostní tkáně, se proto jeví pro lidský organismus obtížně využitelný, neboť prochází zažívacím traktem jako převážně nerozpuštěná a tím i obtížně využitelná složka.

- 5 Mezi komerčně dostupné léky na osteoporózu s bisfosfonáty jako účinnou složkou patří klotronat (firemními názvy bonefos a lodronat), ibandronat (firemním názvem bondronat), dále pamidronat a zoledronat (firemními názvy pamitor a zometa). Bisfosfonáty se podávají ve formě infuzí. Kromě již uvedeného rizika osteonekrózy čelisti způsobují bisfosfonáty příznaky chřipky a také poškozují ledviny. Již dříve uvedená doporučení, jak bisfosfonáty užívat (nalačno, zásadně
10 ne s mlékem a vápníkem, ale nejméně 4 hodiny předtím) jsou dosti omezující.

- Na trhu existuje celá řada dopantů vápníku a hořčíku, často ve formě organismem obtížně využitelných uhličitánů (různé dolomity, například výrobky řady Fintabs), dostupné jsou ale i laktáty a citráty těchto prvků. Komplexní koktejl minerálů, prodáváný pod značkou Schindeleho minerály, je dle informačního letáku kamennou moučkou. Z toho plyne obtížná využitelnost přípravku pro
15 organismus vzhledem k anorganické formě minerálů. Hořčík se prodává také v dobře vstřebatelné formě laktátu, ovšem samostatně, ne v kombinaci s jinými minerály. Prodává se také tříložkový zdroj minerálů Ca + Mg + Zn, ovšem chemická forma těchto prvků v přípravku není jednoznačně uvedena.

- Jako nejvhodnějším zcela přirozeným zdrojem minerálů pro výstavbu kostí se uvádí mléko. Je to přirozené, neboť mléko je jediným zdrojem výživy savců v době, kdy rychle roste kostra. Na pravidelnou spotřebu mléka je většina lidí zvyklá a náš zažívací trakt je jeho konzumaci poměrně přizpůsoben, ale část lidí má s trávením mléka problémy. Častá je laktózová intolerance, avšak i laktózový intolerant může konzumovat fermentované mléčné výrobky, obvykle však v omezené
20 míře, neboť laktóza je i po fermentaci v mléčném produktu stále přítomna, byť v menším množství. Větším problémem bývá alergie na mléčnou bílkovinu (kasein), která znemožňuje konzumaci veškerých mléčných výrobků.

- Jako vhodným technickým řešením se proto jeví takový preparát, který se svým složením a chemickou formou minerálů pro stavbu kostí přibližuje mléku, avšak neobsahuje kasein ani laktózu. V kravském mléce je hlavní podíl mléčných proteinů přítomen jako kaseinová micela obsahující
30 asi 70600 Ca atomů a 30100 anorganických fosfátových zbytků, které vytvářejí 5000 CCP (=colloid calcium phosphate) clusterů existujících jako $\text{Ca}_9(\text{PO}_4)_6$. To znamená, že cca 25500 Ca atomů zůstává volných a mohou být vázány k esterickým fosfátovým skupinám, zatímco $\text{Ca}_9(\text{PO}_4)_6$ clustery jsou vázány ke 40 % esterických fosfátových skupin [O.D. Mačej, S., S.T. Jovanovič, J.D. Denin-Djurjevič: Hem. Ind. 56 (3) 123-132 (2002)]. Mléko ovšem obsahuje i
35 další minerály podílející se na stavbě kostí. Vyjma sodíku (43 mg/100 g), který ovšem se stavbou kostí moc nesouvisí, mléko obsahuje draslík (43 mg K/100 g), vápník (155 mg Ca/100 g), hořčík (11 mg Mg/100 g) a fosfor (93 g P/100 g).

- Komplexní preparát, který by obsahoval Ca, Mg, P, K v dobře pro organismus vstřebatelné formě (nejlépe koloidní amorfní terciární fosfát vápenatý $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$ s podílem fosfátu hořečnatého a draselného), není k dispozici.
40

Podstata technického řešení

- Preparát pro komplexní výživu kostí je charakterizován tím, že obsahuje Ca, Mg a P v převážně amorfní formě, a to fosforečnan vápenatý jako hlavní složku, fosforečnan hořečnatý jako vedlejší složku a fosforečnan draselný jako příměs, přičemž obsah jednotlivých prvků je 19 až 30 %
45 hmotn. Ca, 14 až 20 % hmotn. P, 4 až 5 % hmotn. Mg a 0,7 až 1,2 % hmotn. K.

Preparát pro komplexní výživu kostí může být ve formě prášku, kapslí nebo tablet.

- Základem preparátu pro komplexní výživu kostí podle technického řešení je směs sražených fosforečnanů vápenatého, hořečnatého a draselného s obsahem převážně amorfního produktu s náznaky struktury $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2 \cdot x\text{H}_2\text{O}$. Tento převážně amorfní produkt je velmi dobře rozpustný v
50 roztoku kyseliny citronové a je proto velmi dobře využitelný organismem. Vysušený práškový

preparát obsahuje soubor základních prvků pro výživu kostí a je tedy vhodný pro prevenci a podpůrnou léčbu osteoporózy.

Příklady uskutečnění technického řešení

Příklad 1

- 5 Preparát pro komplexní výživu kostí ve formě prášku obsahuje 25,6 % hmotn. Ca, 17,1 % hmotn. P, 4,16 % hmotn. Mg a 0,87 % hmotn. K. Z hlediska struktury se jedná o převážně amorfni látky s náznaky struktury $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2 \cdot x\text{H}_2\text{O}$.

Zkouška rozpustnosti polotovaru v kyselině citronové:

- 10 1 g práškového preparátu pro komplexní výživu kostí byl rozmíchán v 20 ml vody, vznikla mléčně bílá suspenze, přidáno 0,917 g kyseliny citronové monohydrátu ($M_h=210,14$) a rozmícháno. Velmi rychle (do 1 minuty) vznikl jen mírně opalescentní roztok.

Příklad 2

- 15 Preparát pro komplexní výživu kostí ve formě kapslí obsahuje 19,6 % hmotn. Ca, 19,1 % hmotn. P, 4,96 % hmotn. Mg a 0,77 % hmotn. K. Kapsle obsahuje 1,5 g preparátu pro komplexní výživu kostí.

Příklad 3

Preparát pro komplexní výživu kostí ve formě kapslí obsahuje 29,6 % hmotn. Ca, 14,1 % hmotn. P, 4,06 % hmotn. Mg, a 1,17 % hmotn. K. Kapsle obsahuje 1,5 g preparátu pro komplexní výživu kostí.

20 Průmyslová využitelnost

Preparát pro komplexní výživu kostí je využitelný jako doplněk stravy pro prevenci a podpůrnou léčbu osteoporózy.

NÁROKY NA OCHRANU

- 25 1. Preparát pro komplexní výživu kostí, **v y z n a ě u j í c í s e t í m**, že obsahuje Ca, Mg a P v převážně amorfni formě, a to fosforečnan vápenatý jako hlavní složku, fosforečnan hořečnatý jako vedlejší složku a fosforečnan draselný jako příměs, přičemž obsah jednotlivých prvků je 19 až 30 % hmotn. Ca, 14 až 20 % hmotn. P, 4 až 5 % hmotn. Mg a 0,7 až 1,2 % hmotn. K.