[19] **المملكة العربية السعودية SA**
مدينة الملك عبدالعزيز للعلوم والتقنية

[11] رقم البراءة: ١٤١
[45] تاريخ المنح: ١٤٢٥/٠٣/١٢هـ
الموافق: ٢٠٠٤/٠٥/٠١م

[12] براءة اختراع

[72] **اسم المخترع:** كينيث توماس سميث ، بول ديفيد سالتمان

[73] **مالك البراءة:** ذى بروكتر، آند جامبل كومباني ،
عنوانه: وان بروكتر آند جامبل بلازا ، سينسيناتي ، اوهايو ٤٥٢٠٢ ، الولايات المتحدة الامريكية.
ذى ريجينتس أف ذي يونيفيرستى أف كالفورنيا،
عنوانه: ٣٠٠ ليكسايد درايف ، أوكلاند ، كالفورنيا ، ٣٥٥٠- ٩٤٦١٢ ، الولايات المتحدة الامريكية.

[74] **الوكيل:** ناصر علي كدسة

[21] **رقم الطلب:** ٩٢١٢٠٥٥٨

[22] **تاريخ الإيداع:** ١٤١٢/١١/٢٥هـ
الموافق: ١٩٩٢/٠٥/٢٧م

[24] **بداية سريان حقوق الملكية الفكرية:**
١٤٢٥/٠٣/١٢ هـ الموافق: ٢٠٠٤/٠٥/٠١ م

[30] **بيانات الأسبقية:**
١٩٩٠/٠٨/٠٦م أمريكا [US] ٩٠٥٦٢٧٧٣

[51] **التصنيف الدولي[7] :**
Int. Cl.[7]: A61K 33/34 , A61K 33/24

[56] **المراجع:**
براءة امريكية ٤٧٨٦٥١٠ ١٩٨٨/١١/٢٢م

[54] **اسم الاختراع:** إضافات كالسيوم وآثار معدنية
Calcium and Trace Mineral Supplements

[57] **الملخص:** تكشف هذه البراءة عن إضافات معدنية مغذية تشتمل مالات سيترات كالسيوم calcium malate citrate وأملاح المنجنيز والنحاس والزنك. تستخدم هذه الإضافات، التي توفر ٢٥% على الأقل من الكمية المسموح بها يوميا (RDA) من المعادن بالإضافة إلى معدل التغذية العادي. وهذه الإضافات مفيدة لزيادة نمو العظام ولعلاج تآكل العظام الناتج عن التقدم في السن بالنسبة للإنسان والحيوان.

٥ عناصر حماية

إضافات كالسيوم واثار معدنية

الوصف الكامل

خلفية الاختراع

يتعلق هذا الاختراع بتحسينات غذائية في إضافات الكالسيوم المحتوية على بقايا معدنية trace minerals، بوجه خاص النحاس والمنجنيز والزنك. وهذه إضافات مفيدة لزيادة نمو العظام وعلاج آثار تآكل العظام الناتج عن التقدم في السن. كما أنها يمكن أن تستخدم مع الطعام والشراب أو تؤخذ على شكل إضافة صلبة أو سائلة بالفم.

إضافات الفيتامينات والمعادن بالنسبة للإنسان وكذلك بالنسبة للاستخدام البيطري شائعة الاستخدام. اذ أن بعض أنواع الحمية (التنظيم الغذائي) والتمارين الرياضية العنيفة والحالات المرضية الشديدة قد تحتاج إلى أخذ كميات ملحوظة من المعادن بالإضافة إلى تلك الكميات التي يتم الحصول عليها عامة عن طريق ما يمكن اعتباره الحمية العادية. ولإضافات الكالسيوم والبقايا المعدنية أهمية أساسية بالنسبة للأشخاص الذين يحصلون على حد غذائي غير كاف، شاملا الأطفال في سن النمو. كذلك البالغون الأكبر سنا لهم احتياج إضافي للكالسيوم للمساعدة على منع تآكل العظام الذي يحدث كنتيجة عادية لعملية تقدم السن. وبصفة خاصة، تحتاج السيدات بعد سن اليأس إلى كالسيوم إضافي بسبب التغييرات الهرمونية التي يمكن أن تزيد من معدل سرعة تآكل العظام مما يؤدي إلى مزيد من الانخفاض في إجمالي تكوين العظام.

البقايا المعدنية التي تؤثر على نمو العظام هي النحاس والزنك والمنجنيز. ومن المفضل للغاية تزويد النظام الغذائي بهذه المعادن مع مصدر حيوي متوفر بشكل كبير للكالسيوم. والإضافات المعدنية المتوفرة تجاريا تكون مفيدة في كثير من الحالات التي تتطلب الحصول على كمية زائدة من المعادن. ومعظم الأقراص متعددة الفيتامينات ومتعددة المعادن منخفضة في نسبة الكالسيوم، مما يتطلب أخذ إضافة منفصلة من مصادر الكالسيوم وبالإضافة إلى ذلك فأن مصادر الكالسيوم ليست جميعها متساوية من ناحية الوفرة الحيوية والامتصاص. لذلك فمن الأسهل جعل جميع هذه المعادن جاهزة للتناول مشتركة معا بشكل مريح و / أو لذيذ المذاق مما لا يتطلب المزيد من العناية

والتخطيط من قبل المستخدم. وهذا هو ما يمكن تنفيذه على هيئة أطعمـــة ومشـــروبات وكذلك على هيئة أقراص.

هناك مشكلات معروفة جيداً تتعلق بإضافة هذه الكميات من كل من المعادن والكالسيوم في الأطعمة والمشروبات. بعض هذه المشكلات يتعلق بالطعم فالكالسيوم يميل إلى نكهة الطباشير. كذلك فإن قابلية ذوبان الكثير من مصادر الكالسيوم تمنع إضافتها إلى الكثير من المشروبات.

و من المشكلات الأخرى تداخل المعادن مع الغذاء أو الشراب مما يؤثر على ثبات و / أو التوفر الحيوي للمنتج. وهذا الاختراع يوفر وسيلة لصنع ذلك المنتج.

ان الكالسيوم هو العنصر الخامس الأكثر وفرة في جسم الإنسان، وهو يلعب دورا هاما في كثير من العمليات الفسيولوجية، شاملة الوظائف العصبية والعضلية. وليس من الغريب، ان العجز في الكالسيوم من الناحيتين الغذائية والتمثيل الغذائي يمكن أن يؤدي إلى آثار عكسية واسعة المجال. وحيث أن حوالي ٩٨٪ إلى ٩٩٪ من كالسيوم جسم الإنسان يوجد في أنسجة العظام فأن هذه الآثار العكسية تظهر على شكل عجز في تكوين الهيكل العظمي ووظائفه وتكامله.

والخلل الأكثر شيوعا في العظام من ناحية التمثيل الغذائي هو مرض تخلخل العظام. ويمكن تعريف مرض تخلخل العظام بصفة عامة على أنه انخفاض في كمية العظام، اما من انخفاض في تكوين العظام أو السرعة في إعادة امتصاص العظام، وفي أي من الحالتين تكون النتيجة هي نقص في كمية أنسجة الهيكل العظمي. وبصفة عامة، هناك نوعان من مرض تخلخل العظام هما : الأولى والثانوي. "تخلخل العظام الثانوي" هو نتيجة لعملية أو عامل مرض قابل للتعريف. ومع ذلك، فإن حوالي ٩٠٪ من جميع حالات مرض تخلخل العظام هي عبارة عن علة ذاتية لحالة "تخلخل العظام الأولى". وحالات تخلخل العظام الأولى هذه تشمل تخلخل العظام التالي لسن اليأس عند النساء وتخلخل العظام الناتج عن التقدم في السن (الذي يؤثر على غالبية الأفراد في الأعمار فوق ٧٠ إلى ٨٠ سنة) وحالات تخلخل العظام الذاتية التي تصيب الأفراد من الرجال والنساء المتوسطي العمر والأصغر سنا.

في بعض الحالات يكون تآكل ألياف العظام عند الأفراد المصابين بمرض تخلخل العظام كبيرا لدرجة تسبب عجزا في الحركة الميكانيكية لتكوين العظام، وغالبا

ما تحدث كسور العظام مثلا في الرسغ والإلية والعمود الفقري للنساء اللائى يعانين من تخلخل العظام الذي يعقب سن اليأس، كما يمكن أن يحدث التحدب (التقوس الزائد بشكل غير عادي لعمود الفقري بالجزء العلوي من الجسم).

يعتقد أن ميكانيكية تآكل العظام في حالات أمراض تخلخل العظام تتضمن اختلالا في عملية "إعادة تعديل العظام". تحدث عملية إعادة تعديل العظام في جميع مراحل الحياة، عن طريق تجديد الهيكل العظمي والإبقاء على قوة العظام. وهناك اثنان من ردود الفعل يتعلقان بهذه العملية، تآكل العظام أو إعادة امتصاصها، ونمو العظام أو زيادتها طبيعيا. وعملية إعادة التعديل هذه تحدث في سلسلة من جيوب النشاط المنفصلة في العظام تسمى "تآكل العظام osteoclasts" و "بناء العظام osteoblasts". و تكون عمليات تآكل العظام (خلايا تذويب العظام أو إعادة امتصاصها) هي المسئولة عن إعادة امتصاص جزء من العظام داخل التركيبة العظمية أثناء عملية إعادة الامتصاص. وبعد إعادة الامتصاص تتبع عمليات تآكل العظام ظهور عمليات بناء العظام (خلايا تكوين العظام) التي تقوم عندئذ بإعادة ملء الجزء الممتص بعظام جديدة.

بالنسبة للبالغين الأصحاء من الشباب، يبقى معدل تكون عمليات تآكل العظام وعمليات بنائها على التوازن بين امتصاص العظام وبين تكوينها. ومع ذلك، كنتيجة طبيعية لتقدم السن يحدث اختلال في توازن عملية إعادة التعديل، ينتج عنه تآكل في العظام بمعدل أسرع من النمو الطبيعي لها.

وباستمرار هذا الاختلال في التوازن عبر الزمن يؤدي هذا الانخفاض في إجمالي العظام وبالتالي في مقاومتها إلى حدوث الكسور.

تصف البيانات الطبية الخاصة "بعلاج" حالات تخلخل العظام الكثير من المركبات والطرق. أنظر مثلا آر . سي . هاينز ، جي آر R.C. Haynes, Jr وآخرون "العوامل المؤثرة على التكلس"، الأساس الصيدلي للعلاجات، الطبعة السابعة (الناشرون ايه. جي. جلمان، ال. اس. جودمان A.G. Gilman, L.S. Goodman و آخرون ١٩٨٥)، وكذلك، جي. دي. هيدون G.D. Whedon وآخرون، "تحليل للأفكار السارية واهتمامات الأبحاث في مجال مرض تخلخل العظام"، مجالات التقدم الحالية في تكوين الهيكل العظمي (الناشرون: ايه. أورنوي A. Ornoy وآخرون ١٩٨٥).

يستخدم الاستروجين كثيرا للتأثير على التمثيل الغذائي للكالسيوم وكذلك عن طريق التأثير في خلايا بناء العظام. كما وصف أيضا العلاج استخدام الفلوريد. ومع ذلك، استخدام مثل هذه العوامل يمكن أن يكون محدودا بسبب المؤثرات الجانبية المعاكسة المحتملة. أنظر دبليو. ايه. بيك W. A. Peck وآخرون، كتيب الطبيب في مرض تخلخل العظام (١٩٨٧) الذي نشرته مؤسسة تخلخل العظام الوطنية.

كما اقترح أيضا استخدام العلاجات الكيميائية الغذائية. فقد وصف استخدام العديد من المركبات والمكونات المحتوية على الكالسيوم للاستخدام كإضافات غذائية. كذلك تتوفر مستحضرات تجارية تحتوي نموذجيا على كربونات كلسيوم أو فوسفات كالسيوم. ووصف أيضا استخدام أملاح كالسيوم أخرى في إضافات الكالسيوم، تشمل لاكتات الكالسيوم وسيترات الكالسيوم وجلوكونات الكالسيوم.

تصف براءة الاختراع الأمريكية رقم ٣,٩٤٩,٠٩٨ الصادرة لبانجرت Bangert (المتنازل عنها إلى نابسكو Nabisco، ١٩٧٦) تركيز شراب برتقال غذائي يحتوي على بروتين مصل اللبن. وتقترح هذه البراءة إضافة كميات ضئيلة من الفيتامينات وعناصر غذائية أخرى والتي تشمل أملاح نحاسيك مختلفة، وأملاح زنك وكذلك أملاح كالسيوم.

وتصف براءة الاختراع الألمانية رقم ٢,٨٤٥,٥٧٠ OLS الصادرة لـ E.R.E. (مؤسسة التمثيل الأوربي، ١٩٨٠)، مركبا يحتوي على عسل النحل، حيث يحتوي عسل النحل على مستويات منخفضة من الكالسيوم والمنجنيز والنحاس وكذلك بقايا من المغنيسيوم والحديد والفوسفور والسليكون و النيكل. ولا جدال حول قيمة عسل النحل كعلاج وفقا لطلب تسجيل هذه البراءة. يحمي طلب هذه البراءة تركيب من عسل النحل مع مركب بحامض أسكوربيك يساري الدوران levarotatory ascorbic وحامض سيتريك. وقد صدرت هذه البراءة في الولايات المتحدة الأمريكية برقم ٤,٢٤٣,٧٩٤ سنة ١٩٨١.

تصف براءة الاختراع الأمريكية رقم ٤,٤٩٧,٨٠٠ الصادرة للارسن Larsen وآخرين (المتنازل عنها لشركة ميد جونسون Mead Johnson وشركاه، ١٩٨٥) تركيبة حمية سائلة جاهزة للاستخدام كاملة غذائيا لتوفير غذاء كامل للمريض. تحوي هذه الحمية أحماض أمينية حرة وببتيدات صغيرة ومصدر كربوهيدرات وكمية بارزة

غذائيا لجميع الفيتامينات والمعادن والمثبتات. وتشمل المعادن الكالسيوم والنحاس والزنك والمنجنيز من بين معادن أخرى، وتعطى معظم هذه المعادن على هيئة ملح جلوكونات glucanate salt.

تصف نشرة "تأثير كربونات الكالسيوم في هيدروكسي أباتيت hydroxy apatite على احتجاز الزنك والحديد في النساء اللائي في سن اليأس"، داوسون هوجز Dawson - Hughes، سليجسون Seligson وهوجز Hughes، المجلة الأمريكية للتغذية الطبية، ٤٤، ٨٣-٨٨ * (١٩٨٦) تأثير كربونات الكالسيوم على احتجاز كامل الجسم للزنك والحديد بالنسبة لثلاث عشرة سيدة في سن اليأس من الصحيحات. وكانت وجبة التجربة التي تحوي طعاما جافا ومشروبا مصاغا تشتمل على كالسيوم ونحاس وزنك بمستوى ثلث الاحتياج اليومي العادي وهي المستويات التي توجد عادة في نظم الغذاء البشرية.

تصف براءة الاختراع الأمريكية رقم ٣,٩٩٢,٥٥٥أ الصادرة لكوراكس Koracs (المتنازل عنها لشركة الفيتامينات، ١٩٧٦) إضافات غذائية معدة بخلط مركبات حديد غير متماثلة وفيتامينات ومعادن بمادة حاملة دهنية مسخنة صالحة للأكل . وتشتمل على المعادن الآتية من بين معادن أخرى مماثلة: كالسيوم وزنك ونحاس ومنجنيز.

تصف براءة الاختراع الأمريكية رقم ٣,٩٥٠,٥٤٧ الصادرة لامار Lamar وآخرين (المتنازل عنها لشركة سينتكس Syntex، ١٩٧٦) مركب حمية يشتمل على ببتيدات و / أو أحماض أمينية وليبيدات وكربوهيدرات في، صورة مستحلب مائي. ومن بين المعادن المناسبة للإضافة بمستويات منخفضة الكالسيوم والنحاس والزنك.

تصف براءة الاختراع الأمريكية رقم ٤,١٠٧,٣٤٦ الصادرة لكرافيتز Kravitz (١٩٧٨) مركب ملح للتنظم الغذائي (الحمية) للاستخدام كبديل للملح في الأطعمة ويوصف دور النحاس كمكون لعدة انزيمات أساسية للتغذية. كما تكشف البراءة أن "الكسور الذاتية شائعة بين الحيوانات التي ترعى بأراضي بها عجز في النحاس اصطناعيا" (العمود ٤ ، الأسطر ٢٠ – ٣٠) . وقد وصف الزنك على انه مساعد على النمو وشافي للجروح بالإضافة إلى أنه يحسن المذاق والرائحة. لم تلاحظ أعراض إكلينيكية لعجز المنجنيز في الإنسان. ومن المعروف أنه لا جدال على أن المنجنيز

أساسي لتغذية الإنسان. وتبدو مظاهر عجز المنجنيز في إعاقة النمو والعيوب الظاهرة في الهيكل العظمي. كما يوصف الكالسيوم على أنه ضروري لتجلط الدم، ولاحتجاز الكالسيوم بالجسم، ولتخفيف أعراض مرض تخلخل العظام. وقد تم الكشف أيضا عن أمثلة الأملاح التي تحوي آثار من هذه المعادن الأربعة.

تكشف براءة الاختراع الأمريكية ٤,٠٧٠,٤٨٨أ الصادرة لديفز Davis (التي لم يتم التنازل عنها ، ١٩٧٨) عن مركب مغذي متوازن ويتصف بالثبات ومفيد في تكملة الحمية للانسان و / أو الحيوان. يحتوي هذا المركب على جيلاتين. وتكشف البراءة أن مجموعات سلف هيدريل sulfhydryl للجيلاتين يمكن أن تجعل النحاس غير فعال بالنسبة لحامض الأسكوربيك.

تكشف براءة الاختراع الأمريكية ٤,٢١٤,٩٩٦أ الصادرة لبودماير Buddemeyer وآخرين (مختبرات R.G.B. ١٩٨٠) عن مركبات معدنية شديدة الذوبان تحتوي هذه المركبات على الكالسيوم والفوسفور والزنك وكذلك المنجنيز. ولا تشمل جميع المركبات الموصوفة على كل الأربعة عناصر.

ترتبط براءة الاختراع الأمريكية رقم ٤,٣٥١,٧٣٥أ لبودماير وآخرين (مختبرات R.G.B. ١٩٨٢) بالبراءة رقم ٤,٢١٤,٩٩٦.

تكشف نشرة "مغذيات وتغذية الفواكه الليمونية" تغذية وجودة الفواكه الليمونية، تينج Ting (الجمعية الكيميائية الأمريكية، ١٩٨٠) عن وجود آثار معدنية معينة في عصير البرتقال. و هذه تشمل النحاس والزنك والحديد والمنجنيز. ويمثل الكالسيوم والمنجنيز الكتيونين الرئيسيين ثنائيي التكافؤ في عصير البرتقال. ومستويات جميع المعادن، الموجودة منخفضا.

يصف هنجرفورد Hungerford وآخرون في نشرة "التفاعل المشترك بين الرقم الهيدروجيني والاسكوربات في امتصاص الحديد المعوي" (١٩٨٣) امتصاص الحديد من مختلف مواد الأطعمة. وتحتوي الحمية المنخفضة في الحديد أيضا على كربونات الكالسيوم وكبريتات المنجنيز وكبريتات المنجنيز وكبريتات النحاس بين المعادن الأخرى.

تصف براءة الاختراع الأمريكية رقم ٤,٤١٩,٣٦٩أ الصادرة لينكولز Nichols وآخرين (والمتنازل عنها إلى كلية بايلور Baylor للطب، ١٩٨٣) وحدة

بروتين معدني محسنة للتنظيم الغذائي للأطفال الرضع. ويوضح التحليل التقريبي للمادة وجود الحديد والزنك والنحاس والكالسيوم.

هذا ويختلف استخدام هذه الإضافات المعروفة . ويعتقد أن إضافات الكالسيوم الغذائية على خلاف العوامل الأخرى (مثل الاستروجين) التي تؤثر على عملية التنظيم الغذائي للعظام، توفر فقط مصدرا للكالسيوم (الذي قد يتم أو لا يتم امتصاصه بشكل صحيح ومن ثم تمثيله غذائيا داخل الجسم).

أنظر مثلا نشرة (B.Riis) وآخرين، وعنوانها "هل إضافة الكالسيوم تمنع تآكل العظام بعد سن اليأس جريدة نيو انجلاند New England الطبية، ١٧٣ – ١٧٧ (١٩٨٧) وكذلك (L.Nilas) وآخرون" إضافات الكالسيوم وتآكل العظام بعد سن اليأس"، المجلة الطبية البريطانية ، ٢٨٩ ، ١١٠٣ – ١١٠٦ (١٩٨٤) H.Spenser وآخرون" مؤتمر كونسنساس Concensus لمعاهد الصحة الوطنية تخلخل العظام" مجلة التغذية، ١١٦، ٣١٦ – ٣١٩، (١٩٨٦).

ألا أنه اكتشف مؤخرا ان تناول مخاليط لأملاح كالسيوم معينة مع بقايا المعادن، النحاس والزنك والمنجنيز يكون له تأثير مدهش في تأخير تآكل العظام الناتج عن التقدم في السن. وعند المقارنة بأنظمة التغذية المعروفة في هذا المجال فإن هذه المخاليط توفر بصفة خاصة فعالية أكبر في علاج تآكل العظام الناتج عن التقدم في السن والاضطرابات المصاحبة لذلك.

لذلك قد يكون من المرغوب، الحصول على خليط من الكالسيوم و إضافات المعدنية التي تكون متوافقة ومتوفرة غذائيا. كما يكون من المفيد أيضا للغاية الحصول على تلك الإضافات التي يمكن إضافتها لمركبات الطعام والشراب، دون وجود تأثيرات غير مرغوبة في الخواص المؤثرة العضوية أو الخواص الجمالية.

من أهداف هذا الاختراع توفير إضافات كالسيوم معدنية والتي تحقق نمو العظام ويمكن استخدامها لعلاج تفتت العظام الناجم عن التقدم في السن أو لتصحيح اختلال التوازن الذي يحدث بين تكوين العظام وإعادة امتصاصها.

كما أنه من أهداف هذا الاختراع توفير مواد غذائية، ومشروبات وتركيزات مشروبات مضاف إليها الكالسيوم وآثار معدنية.

هذه الأهداف وأهداف أخرى تكون مؤمنه بهذه البراءة، كما سيتضح من الوصف التالي.

الوصف العام للاختراع:

يوفر الاختراع الحالي إضافة معدنية لبناء العظام تشمل خليط جرعة من:

أ) من ١٠٠ إلى ١٠٠٠ مليجرام من كالسيوم (اعتمادا على تحليل العنصر) على هيئة كالسيوم سيترات مالات malate؛

ب) من ٠,٥ إلى ٤ مليجرام من نحاس (اعتمادا على تحليل العنصر)؛

جـ) من ١,٥ إلى ٣٠ مليجرام من زنك (اعتمادا على تحليل العنصر)؛ وَ

د) من ١ إلى ٨ مليجرام من منجنيز (اعتمادا على تحليل العنصر).

تستخدم (يتضمن تطبيق) الإضافات المتعددة المعادن أملاح كالسيوم معينة لمخاليط من أحماض سيتريك وأحماض ماليك. وأملاح النحاس والمنجنيز والزنك هي أملاح كبريتات ونيترات وكلوريد وكربوكسيلات، مثلاً الجلوكونات.

يفضل أن يشمل كالسيوم سيترات مالات معقداً أو خليطاً من أملاح الكالسيوم بنسبة مولية من السيترات إلى المالات malate من حوالي ١ : ٠,١٦ إلى ١ : ١٣,٥ . ويفضل تناول مالات سيترات كالسيوم (the calcium citrate malate) على شكل جرعة تعطى عن طريق الفم تحتوي على مواد حاملة ومواد مسوغة مقبولة صيدليا.

علما بأن جميع المعدلات والنسب والنسب المئوية الواردة بهذه المواصفات معطاة بالوزن، مالم يحدد خلاف ذلك. وجميع أوزان المعادن معطاة اعتماداً على تحليل العناصر مالم يحدد خلاف ذلك.

الوصف التفصيلي:

تتعلق هذه البراءة بإضافات معدنية مستقرة وأطعمة ومشروبات مزودة تشمل مخاليط مشروبات جافة.

يعنى مصطلح "يشمل" كما هو مستخدم هنا مختلف المكونات التي يمكن استخدامها معا في الإضافات المعدنية والأطعمة والمشروبات الخاصة بهذا الاختراع. ومن ثم، فعبارات "يشتمل أساسا على" و "يتكون من" تدخل ضمن تعبير يشمل.

وتعنى كلمة "غذائي"أو عبارة "كمية إضافية غذائيا" كما هي مستخدمة هنا أن المصادر المعدنية المستخدمة في تطبيق هذا الاختراع توفر كمية مغذية من تلك

المعادن, وتشتمل الكمية الإضافية على ٢٥٪ على الأقل من كمية الحمية الموصى بها (RDA) كما يؤخذ يوميا من الكالسيوم والنحاس والمنجنيز والزنك . ويفضل ، توفير ٥٠٪ على الأقل من كمية الحمية الموصى بها (RDA). وتكون كمية الحمية الموصى بها (آر دي ايه) من المعادن وفقا لما هو محدد في الولايات المتحدة الأمريكية (أنظر قواعد، الغذاء اليومي المحدد الصادرة عن مجلس التغذية، الاكاديمية الوطنية للعلوم – مجلس الابحاث الوطني). والكميات المذكورة هي كميات إضافية زائدة على الكمية الموجودة في الحمية.

تشمل عبارة "منكهات" كما هي مستخدمة هنا منكهات الفواكه والمنكهات النباتية.

وتشمل عبارة "المحليات" كما هي مستخدمة هنا السكريات مثلا الجلوكوز والسكروز وفراكتوز. كما تشمل السكريات أيضا المواد الصلبة لشراب الذرة العالي الفراكتوز، والسكر المتقلب، وكحولات السكر، شاملة السوربيتول ومخاليطه. وتدخل المحليات الاصطناعية ايضا ضمن تعبير المحليات.

وكما هو مستخدم هنا فإن "آثار معدنية" تعني النحاس والمنجنيز والزنك ، وهذه المعادن تلعب دورا هاما في التغذية، ولكنها مطلوبة بكميات صغيرة أو على شكل آثار فقط في الحمية. وكل هذه المعادن الثلاثة عبارة عن مركبات متماثلة انزيمية مهمة والتي تكون أساسية في نمو العظام في الحيوان والانسان. وتعطى هذه الآثار المعدنية على شكل أملاح مقبولة صيدليا.

يمكن أن تكون "كربوكسيلات الأيون المقابل" المستخدمة في اعداد تحضير الأملاح المعدنية هنا أي أنواع كربوكسيلات قابلة للبلع . وأن كان من اللازم اجراء بعض التقدير فيما يتعلق باشتراك النكهة. فمثلا، على سبيل المثال السيترات والمالات والاسكوربات تنتج معقدات قابلة البلع يمكن الحكم على نكهتها بأنها مقبولة تماما خصوصا في مشروبات عصير الفواكه. وحامض الطرطريك مقبول، بصفة خاصة في مشروبات عصير العنب ، كما يكون حامض اللكتيك.

كما يمكن استخدام أحماض دهنية ذات سلسلة أطول في الإضافات المعدنية الصلبة، ولكنها يمكن أن تؤثر على النكهة وعلى قابلية الذوبان في الماء ولجميع الأغراض

الأساسية تكفي أجزاء المالات (المفضل) والجلوكونات والسيترات والاسكوربات على الرغم من الممكن اختيار أنواع أخرى حسب رغبة المصيغ.

يمكن أيضا أن يكون الأيون المقابل لبقايا المعادن عبارة عن فوسفات أو كلوريد أو كبريتات أو نيترات أو ما يشابه. ومع ذلك فإن مثل هذه الأيونات المقابلة يمكن أن تتفاعل بشكل غير مرغوب مع أيونات الكالسيوم خصوصا في المشروبات. وفي التركيزات العالية، يمكن أن تضفي هذه الأيونات المقابلة، وخصوصا الكلوريد والكبريتات نكهة غير مرغوبة. ولذلك، فأن كربوكسيلات الأيونات المقابلة المذكورة أعلاه هي المفضلة هنا.

والمكون "المقبول صيدليا" وفقا لهذا الاختراع هو ذلك المكون المناسب للاستخدام الآدمي أو الحيواني أو لكليهما دون حدوث آثار جانبية معاكسة غير لازمة (مثل السمية أو الالتهاب أو الحساسية) تقابل لمعدل معقول للفائدة / المخاطرة . كذلك يشير مصطلح "كمية آمنة وفعالة" كما هو مستخدم هنا إلى كمية المكون التي تكفي لاعطاء استجابة علاجية مرغوبة دون حدوث آثار جانبية معاكسة غير مطلوبة (مثل السمية أو الالتهاب أو الحساسية) تقابل لمعدل معقول للفائدة / المخاطرة عند استخدامها وفقا لطريقة هذا الاختراع. ومن الواضح أن "الكمية الآمنة والفعالة" المعينة تختلف حسب عوامل مثل الحالة الخاصة التي يجري علاجها ، والحالة الصحية للمريض، ومدة العلاج، وطبيعة العلاج الجاري (اذا كان موجودا) ، والصيغ المعينة المستخدمة.

مُكَوّن الآثار المعدنية:

في الإضافات من النوع الذي تكشف عنه هذه البراءة تشتمل عامة كمية الإضافة الغذائية للمعادن أكثر من ٥٠٪ من كمية الحمية الموصى بها (RDA) ويفضل ٨٠٪ - ١٠٠٪ من RDA والأكثر تفضيلا ١٠٠٪ من RDA لكل جزء وحدة من الإضافة النهائية. ومن المعروف بالطبع أن الكمية التي يفضل اعطاؤها يوميا من أي معدن قد تختلف من مستخدم لآخر.

بصفة عامة تكون كمية الحمية الموصى بها يوميا من الكالسيوم في المدى من ٣٦٠مجم لكل ٦كجم من وزن الطفل الرضيع إلى ٨٠٠مجم / ٥٤ - ٥٨كجم للإناث، اعتمادا على السن إلى حد ما. علاوة على ذلك يمكن ان يكون من الصعب إضافة أكثر من نسبة ٢٠-٣٠٪ من كمية الحمية الموصى بها يوميا (RDA) من الكالسيوم إلى

المشروبات (اعتمادا على معدل التقديم) دون مواجهة مشكلات الترسيب ومشكلات عضوية حيوية. ومع ذلك، من الإضافة يكافئ حليب البقرة في قيمة الكالسيوم، وهو لذلك يعتبر مقبولا.

الكمية التقديرية اليومية الآمنة والكافية التي يمكن تناولها في اليوم الزنك ١٥ملليجرام (مجم) للذكور و ١٢مجم في اليوم للاناث أما المنجنيز والنحاس فلا توجد لهما كمية حمية يومية موصى بها (RDA) معينة. والمعدّل الآمن والكافي الذي تقرر هو من ٢ على ٥مجم بالنسبة للمنجنيز وبالنسبة للنحاس، يكون المعدل من ١,٥مجم إلى ٣مجم في اليوم.

يمكن استخدام أي ملح قابل للذوبان للآثار المعدنية على سبيل المثال كلوريد الزنك وكبريتات الزنك وكبريتات المنجنيز وجلوكونات المنجنيز وكبريتات النحاس وجلوكونات النحاس مفيدا. وتستخدم كمية إضافة غذائية من هذه المعادن. ومع ذلك، فأن الملح المعين الذي يستخدم والمستوى الخاص به يعتمد على تفاعل ذلك الملح مع عناصر الإضافة الأخرى.

الأنيونات غير العضوية المفيدة لصنع أملاح الآثار المعدنية تكون الكبريتات والنيترات والفوسفات وفوسفات الهيدروجين والكربونات.

من الضروري بالنسبة لهذه الإضافة أن تكون أملاح الكالسيوم قابلة للذوبان في المعدة. حيث تساعد قابلية الذوبان هذه على صنع الكالسيوم المتوفر حيويا بسهولة أكثر. كذلك من المهم بقدر مماثل أن تكون آثار المعادن قابلة للتذاوب والامتصاص بواسطة المعدة أو الامعاء أو كليهما. لذلك يعتمد اختيار أملاح الكالسيوم وأملاح المعادن على تفاعل الأملاح في الوسط الحامضي (الأس الهيدروجيني للمعدة) أو المحاليل الأساسية للامعاء (الأس الهيدروجيني للامعاء).

تلعب قابلية الذوبان دورا هاما في اعداد الأطعمة والمشروبات المشتملة على تلك الإضافات.

مركبات مالات سيترات الكالسيوم:

تشمل الإضافة المعدنية لهذا الاختراع خليط من أملاح الكالسيوم، المقصود بها هنا "مالات سيترات الكالسيوم" شاملة أملاح كالسيوم حامض السيتريك وحامض ماليك. ويمكن أن تتكون مالات سيترات الكالسيوم من خليط من سيترات الكالسيوم ومالات

الكالسيوم، أي معقد كالسيوم يشتمل على ليجاندات ligands (مجموعة أو أيون أو جزيء متناسق مع ذرة مركزية في مركب) سيترات ومالات، خليط من ملح كالسيوم مع حامض سيتريك وحامض ماليك، او اتحادات منها. (يمكن استخدام مخاليط من ملح كالسيوم وأحماض سيتريك وماليك malic لتكوين مالات سيترات الكالسيوم محليا، على هيئة جرعة سائلة، أو في البيئة الحامضية لمعدة الهدف الذي يعطي هذا الخليط). وتفضل مخاليط مالات سيترات الكالسيوم المعدة بإضافة كربونات الكالسيوم أو هيدروكسيد الكالسيوم أو أي مصدر آخر مناسب إلى خليط من حامض السيتريك والماليك.

تكون النسبة المولارية للسيترات: المالات من حوالي ١: ٠,١٦ إلى حوالي ١: ١٣,٥، ويفضل من حوالي ١: ٠,٥ إلى حوالي ١: ٤,٥ ، والافضل من حوالي ١: ٠,٧٥ إلى حوالي ١: ٣. وتكون النسبة المولية للكالسيوم: إجمالي المولات للسيترات: اجمالي المولات للمالات من حوالي ٢: ١ : ١ إلى حوالي ٦: ٣: ٤، ويفضل من حوالي ٤: ٢: ٣ إلى حوالي ٦: ٣: ٤. ويمكن أن تحتوي مالات سيترات الكالسيوم أنيونات حمضية أخرى بالإضافة إلى السيترات والمالات . ويمكن أن تشمل مثل هذه الأنيونات، على سبيل المثال كربونات وهيدروكسيد ومخاليط منهما اعتماداً على مصدر الكالسيوم.

يفضل أن يكون مالات سيترات الكالسيوم متعادلا، مشتملا بالكامل على أنيونات السيترات والمالات. لذلك، يفضل، أن تكون مكافأت الكالسيوم (٢ × جزئيات كالسيوم جرامية) مساويا لحوالي اجمالي عدد مكافأت السيترات (٣ × جزئيات سيترات جرامية). ويفضل أن يكون لسيترات مالات الكالسيوم تركيبة مولارية للكالسيوم: السيترات: المالات: حوالي ٦: ٢: ٣.

يمكن توفير مالات سيترات الكالسيوم وأملاح الآثار المعدنية في الإضافات المعدنية لهذا الاختراع على هيئة جرعات صلبة أو سائلة، مثلا يمكن عمل مالات سيترات الكالسيوم الصلبة بإذابة حامض السيتريك وحامض ماليك أولا في النسبة المولارية المطلوبة، في الماء. ثم إضافة كربونات الكالسيوم إلى المحلول بحيث تكون نسبة الكالسيوم المولية إلى نسبة السيترات المولية ونسبة المالات المولية حسب المطلوب. وسينطلق ثاني أكسيد الكربون . ثم يجفف المحلول (بالتجميد أو بالفرن في

درجات حرارة أقل من ١٠٠°م)، للحصول على مالات سيترات الكالسيوم. هذا وقد وصفت طرق صنع مالات سيترات الكالسيوم في الوثائق التالية: طلب تسجيل براءة الاختراع المعلق لفوكس (FOX) وآخرين برقم مسلسل ٠٧/٥٣٧٣١٣/٠٧ المقدم في ١٤ يونيو ١٩٩٠ ؛ ومواصفات براءة ، الاختراع اليابانية رقم (SHO) ٥٦٩٧٢٤٨، كاواي المنشورة في ٥ أغسطس ١٩٨١؛ وبراءة الاختراع الأمريكية رقم ٤,٧٢٢,٨٤٧ الصادرة لهكرت Heckert (١٩٨٨).

مكون النكهة:

يحتوي مكون النكهة الخاص بهذا الاختراع على منكهات مختارة من منكهات طبيعية ومنكهات نباتية ومخاليط منهما. ويشير المصطلح "منكهات الفواكه" إلى تلك المنكهات المستخلصة من الجزء الصالح للأكل والقابل لاعادة الإنتاج من بذور النبات، وخصوصا النوع الذي له لب حلو مرتبط بتلك البذور. كذلك يشمل مصطلح "منكهات الفواكه" المنكهات المعدة اصطناعيا من منكهات فواكه محاكية لتلك المنكهات المستخلصة من مصادر طبيعية.

ويشير مصطلح "منكهات نباتية" إلى المنكهات المستخلصة من أجزاء من النبات خلاف الفاكهة؛ أي مستخلصة من الفول والبندق واللحاء والجذور والأوراق. ويشمل أيضا مصطلح "منكهات نباتية" تلك المنكهات المعدة اصطناعيا التي تصنع لمحاكاة المنكهات النباتية المستخلصة من مصادر طبيعية.

وتشمل الأمثلة على هذه المنكهات الكاكاو والشيكولا والفانيليا والقهوة والكولا، والشاي وما شابه ذلك. ويمكن استخلاص المنكهات النباتية من مصادر طبيعية مثل الزيوت الأساسية والمستخلصات، أو يمكن إعدادها اصطناعيا.

يمكن أن تعتمد الكمية المعينة لمكون المنكهات الفعال اللازم / لاضفاء خواص النكهة على الإضافات ومخاليط الأطعمة أو المشروبات الخاصة بهذا الاختراع ("تعزيز النكهة") على المنكه أو المنكهات المختارة ، وانطباع النكهة المطلوب وشكل مكون النكهة . يمكن أن يشكل مكون النكهة نسبة ٠,٠٥٪ بالوزن على الأقل من تركيب المشروب، ويفضل أن تكون هذه النسبة من ٠,٠٥٪ إلى حوالي ١٠٪. تقع ضمن مهارة الشخص المتمرس في هذا المجال تحديد كمية المنكه التي يمكن إضافتها إلى الطعام أو الشراب أو الإضافة كما تعتمد على التركيز المطلوب للنكهة.

وتكون كمية المنكهة المضاف بالنسبة للشيكولا أو الكوكا بنسبة من حوالي ٠,٠٥٪ إلى حوالي ٢٠٪. وتستخدم نسب أقل لمنكهات الشيكولا الزائفة أو الاصطناعية أكثر من الكاكاو ذاته.

يمكن تنكيه المشروبات بمنكهات فواكه أو منكهات نباتية أخرى مثل الفانيليا والفراولة والكرز والأناناس والموز ومخاليطهما.

مكون التحلية :

عادة يكون مستحضر التحلية سكر أحادي monosaccharide أو سكر ثنائي disaccharide. ويشمل ذلك السكروز والفركتوز والديكستروز والمالتوز واللاكتوز. يمكن استخدام مواد كربوهيدراتية أخرى اذا كان المطلوب نسبة تحلية أقل. كما يمكن استخدام مخاليط من هذه السكريات.

بالإضافة إلى السكر الخاص بهذا الاختراع يمكن أن تشمل مكونات التحلية محليات طبيعية أو اصطناعية أخرى. تشمل المحليات المناسبة الأخرى السكارين saccharin والسيكلامات cyclamates والأسيتو سلفام acetosulfam ومحليات L-aspartyl-L-phenylalanine lower alkyl ester sweeteners (e.g. aspartame), L-aspartyl-D-alanine amides التي تكشف عنها براءة الاختراع الأمريكية رقم ٤,٣٩٩,١٦٣ لبرينان Brennan وآخرين، الصادرة في ١٦ أغسطس ١٩٨٣، ومحليات L-aspartyl-D-serine amides المذكورة في براءة الاختراع الامريكية رقم ٤,٣٣٨,٣٤٦ لبراند Brand الصادرة في ٢١ ديسمبر ١٩٨٢، ومحليات L-aspartyl-L-hydroxy-ethylalkaneamide في براءة الاختراع الأمريكية رقم ٤,٤٢٣,٠٢٩ لريزي Rizzi، الصادرة في ٢٧ ديسمبر ١٩٨٣ ومحليات L-aspartyl-D-phenylglycine ester and amide المذكورة بطلب تسجيل براءة الاختراع الأوروبية رقم ١٦٨,١١٢ لجي. ام جانوز J.M. Janusz، الذي نشر بتاريخ ١٥ يناير ١٩٨٦ وما شابه ذلك من محليات. و الاسبرتام aspartame هي مادة التحلية المفضلة بشكل خاص.

تعتمد كمية مكون التحلية الفعال في الطعام أو الشراب أو المخاليط أو الإضافات الخاصة بهذا الاختراع الفعال في الطعام أو الشراب او المخاليط او الإضافات الخاصة بهذا الاختراع على نوع مادة التحلية المعينة المستخدمة وتركيز

التحلية المطلوب. وتختلف هذه الكمية بالنسبة للمحليات غير السعرية اعتمادا على تركيز التحلية الخاص بمادة التحلية المعينة.

وبالنسبة للسكر (أي السكروز) يمكن أن تكون هذه الكمية من ١٠٪ إلى ٨٥٪ (ونموذجيا من ٥٥٪ إلى ٧٠٪) بالوزن. وعند تحديد كمية السكر ، لابد من الأخذ في الاعتبار أي سكريات أو محليات أخرى موجودة في مكون النكهة. ويمكن كذلك استخدام مستحضرات التحلية المنخفضة السعرات الحرارية التي تشمل على محليات غير سعرية مثل الاسبرتام والسكر، كمثال شراب الذرة الصلب، أو كحولات السكر في مخاليط المشروبات وبصفة عامة تكون المادة المحلية من حوالي ٠,٥٪ إلى حوالي ٨٥٪.

مقومات أخرى

كثيرا ما تدخل مقومات ثانوية أخرى في الإضافات والأطعمة والمشروبات. وتشمل تلك المقومات المواد الحافظة مثل حامض البنزويك وأملاحه وثاني أكسيد الكبريت وهيدروكسي اينسول المعالج بالبيوتيل وهيدروكسي تولوين المعالج بالبيوتيل، الخ. وتشمل أيضا تلك المكونات نموذجيا الملونات المستخلصة أما من مصادر طبيعية أو التي تعد اصطناعيا.

يمكن استخدام الملح، كلوريد الصوديوم مثلا ومعززات النكهة الأخرى لتحسين نكهة الطعام أو الشراب أو الإضافة.

كذلك يمكن ان تشمل تلك المقومات المستحلبات. و يمكن استخدام أي مستحلب له درجة الطعام. و يعتبر الليسيسين Lecithin مستحلب مفضل. تشمل المستحلبات الأخرى الصالحة للآكل الجليسريدات الاحادية والثنائية للاحماض الدهنية الطويلة السلسلة، ويفضل الاحماض الدهنية المشبعة، والاكثر تفضيلا الجلسريدات الأحادية والثنائية لحامض الستياريك والبالميتيك. كذلك تعتبر استرات جليكول – بروبيلين مفيدة في مخاليط المشروبات.

يمكن أيضا إضافة الدهون أو الزيوت إلى الإضافات أو الأطعمة لجعلها لذيذة المذاق أكثر.

أشكال الإضافات

تشمل الأشكال الصلبة الأقراص والكبسولات والحبيبات والمساحيق. يمكن أن تشمل الأقراص مواد رابطة ملائمة ومواد مزلقة ومواد مخفضة وعوامل حل وعوامل تلوين وعوامل منكهة وعوامل حث التدفق وعوامل صهر. تشمل أشكال جرعات السوائل التي تعطى بالفم المحاليل المائية والمستحلبات والمعلقات والمحاليل و/ أو المعلقات المعاد تكوينها من حبيبات غير فوارة ومستحضرات فوارة معاد تكوينها من حبيبات فوارة. ويمكن أن تحتوي أشكال الجرعات السائلة هذه التي تعطى بالفم مثلا، مذيبات ومواد حافظة وعوامل استحلاب وعوامل تعليق ومخففات ومحليات وعوامل صهر وملونات وعوامل منكهة ملائمة. يشتمل الشكل المفضل للجرعة السائلة على مالات سترات الكالسيوم وبقايا المعادن في مشروبات تحتوي على عصير أو مشروبات أخرى.

يمكن إعطاء البقايا المعدنية ومالات سترات الكالسيوم في قرص أو سائل أو طعام أو شراب واحد أو يمكن تناولها منفصلة. ومن السهل صياغة كبسولة تحتوي على آثار الأملاح المعدنية وقرص آخر يحتوي على سترات مالات الكالسيوم ليكون سهل الابتلاع. كما يمكن أيضا تعاطي إضافة معدنية بالاشتراك مع مشروب الكالسيوم.

الأمثلة المعينة للمواد الحاملة والمواد المسوغة المقبولة صيدليا التي يمكن استخدامها لصياغة أشكال الجرعات التي تعطى بالفم حسب هذا الاختراع موصوفة في براءة الاختراع الأمريكية رقم ٣,٩٠٣,٢٩٧أ روبرت Robert، الصادرة في ٢ سبتمبر ١٩٧٥. كذلك وصفت الأساليب والمركبات التي تستخدم لصنع أشكال الجرعات المناسبة لأساليب هذا الاختراع في المراجع التالية:

٧ العقاقير الحديثة، الفصلين ٩ و ١٠ (الناشرون بانكر ورودس Banker & Rhodes ١٩٨١)؛ وليبرمان Lieberman وآخرون، كتاب أشكال الجرعات الصيدلية كما هي الأقراص (١٩٨١؛وآنسل Ansel، مقدمة لأشكال الجرعات الصيدلية الطبعة الثانية (١٩٧٦).

طرق بناء العظام

يمكن استخدام أشكال جرعات مختلفة تعطى بالفم لمالات سترت الكالسيوم وبقايا المعادن طبقا لهذا الاختراع. حيث تشمل أشكال هذه الجرعات كمية آمنة وفعالة

من مالات سترات الكالسيوم وآثار المعادن ومادة حاملة مقبولة صيدليا. ويفضل ان تكون المادة الحاملة المقبولة صيدليا موجودة بنسبة من حوالي ٠,١ إلى حوالي ٩٩٪، والأفضل من حوالي ٠,١٪ إلى حوالي ٧٥٪ بالوزن من المستحضر. يفضل أن تحتوي أشكال الجرعات الموحدة (أي أشكال الجرعات التي تشتمل على كمية من مالات سترات الكالسيوم مناسبة للتعاطي في جرعة واحدة طبقا للأصول الطبية السليمة) على من حوالي ١٠٠ مجم إلى حوالي ١٠٠٠ مجم، ويفضل من حوالي ١٠٠مجم إلى حوالي ٥٠٠مجم، والأكثر تفضيلاً من حوالي ٢٠٠مجم إلى ٣٠٠مجم من الكالسيوم (على أساس عنصري). تحتوي أشكال وحدة الجرعة من النحاس (على أساس عنصري) من ٠,٥ إلى ٤مجم، ويفضل من ٠,٥ إلى ٤,٠مجم كما تحتوي من ١ إلى ٨مجم من المنجنيز، ويفضل من ٢مجم إلى ٧مجم، ومن الزنك تحتوي (على أساس عنصري) على من ١,٥مجم إلى ٣٠مجم ويفضل من ٧,٥مجم إلى ٢٠مجم من الزنك.

بصفة خاصة يوفر هذا الاختراع الحالي طريقة إضافة معدنية لبناء العظام في الإنسان أو في هدف حيواني. تشتمل على إعطاء ذلك الهدف كمية آمنة وفعالة من مالات سيترات الكالسيوم ومن النحاس والزنك والمنجنيز لفترة من الوقت تكون كافية لتحقيق زيادة في إجمالي الهيكل العظمي الصافي لهذا الهدف. وتشير عبارة "بناء العظام" كما هي مستخدمة هنا في النقص في التآكل الهيكلي الصافي لعظام الشخص المستهدف بالعلاج، ومن ثم زيادة في أجمالي (كتلة) الهيكل العظمي الصاف. فيحدث البطء في معدل تآكل العظام وزيادة معدل النمو في نفس الوقت بحيث تبقى كثافة العظام الصافية كما هي. ويمكن أن تكون الزيادة في الإجمالي بأي جزء من الهيكل العظمي، بما في ذلك العمود الفقري أو الالية أو العظام المستطيلة للأذرع أو الارجل. يفضل أن يزيد الإجمالي الهيكلي الصافي بنسبة ٠,١٪ على الأقل، والأكثر تفضيلا حوالي ١٪ على الأقل.

يتراكم تآكل العظام خلال فترة مطولة من الزمن. ونموذجيا يكون الفاقد في الإجمالي خلال كامل العمر حوالي ٣٥٪ في الذكور و ٥٠٪ في الإناث.

لذلك فأنه حتى وان كان معدل الزيادة الصافية في الهيكل العظمي قليلا حتى ٠,٥٪ في السنة الواحدة بحيث يبدو غير حرج بشكل خاص، فان ذلك ينتج عنه ٥٪ زيادة في عشر سنوات عما يمكن أن يكون موجودا اذا استر تآكل العظام بمعدلة العادي.

يشير مصطلح "إعطاء" إلى أي طريقة معروفة في الأصول الطبية الصحيحة لتوصيل مالات سيترات الكالسيوم والبقايا المعدنية المستخدمة طبقا لهذا الاختراع إلى هدف مقرر علاجه بطريقة تكون فعالة في بناء العظام. يفضل إعطاء مالات سيترات الكالسيوم بالفم بمعدل جرعتين في اليوم مع إعطاء الإضافات المعدنية بمعدل جرعة واحدة في اليوم. ويمكن مزج مالات سيترات الكالسيوم مع الأملاح المعدنية واعطائها معا بمعدل جرعتين أو ٣ جرعات في اليوم حسب الرغبة.

يفضل اعطاء من حوالي ١٧٥مجم إلى حوالي ٢٠٠٠مجم من الكالسيوم (على هيئة عنصر كالسيوم) للهدف في اليوم. والأفضل من حوالي ٢٥٠مجم إلى حوالي ١٥٠٠مجم، والأكثر تفضيلا من حوالي ٥٠٠مجم إلى حوالي ١٠٠٠مجم من الكالسيوم في اليوم. تعتمد الكمية المحددة من مالات سيترات الكالسيوم التي تعطي للهدف على المعدل النسبي بالوزن من الكالسيوم في مالات سيترات الكالسيوم المستخدمة، وتعطى نسبة من ٠,٥مجم إلى ٥,٠مجم من النحاس، ومن ١,٥مجم إلى ٣٠مجم من الزنك، ومن ١مجم إلى ٨مجم من المنجنيز . وتكون الجرعة الاجمالية اليومية المفضلة من ١,٠مجم إلى ٣,٠ من النحاس ، ومن ٧,٥مجم إلى ٢٠مجم من الزنك، ومن ٢مجم إلى ٧مجم من المنجنيز. ويحسب الوزن لأيون الفلز وليس للملح. فمثلا ١٩,٩مجم من رباعي هيدرات كلوريد المنجنيز تعطي ٥,٥مجم منجنيز على أساس العنصر.

يمكن أن تعتمد الفترة المحددة الكافية لتحقيق زيادة في اجمالي الهيكل العظمي الصافي على عوامل مختلفة. ومثل هذه العوامل تشمل، مثلا، تشكيلة المعادن المعينة المستخدمة وكمية المعادن التي تعطى للشخص وعمر الشخص وجنسه والخلل المحدد الذي يجري علاجه والعلاجات المصاحبة المستخدمة (ان وجدت) والحالة الصحية العامة للشخص المعالج (شاملا ذلك وجود أي حالات مرضية أخرى) ومدى تآكل العظام في الفرد والعادات الغذائية له. وعلى الرغم من أن تعاطي حتى كميات صغيرة من مالات سيترات الكالسيوم والمعادن يمكن أن يبني العظام، الا أن الزيادة الصافية في إجمالي العظام لا يمكن أن تكون قابلة للكشف خلال فترات قصيرة من العلاج.

يستمر تعاطي مالات سيترات الكالسيوم والمعادن لعلاج حالات تآكل العظام الناجم عن التقدم في السن لمدة حوالي ستة شهور على الأقل، ويفضل حوالي ١٢ شهرا

على الأقل. وبطبيعة الحال، يمكن أن يستمر العلاج إلى ما لانهاية وفقا للأصول الطبية الصحيحة.

يمكن استخدام طرق هذا الاختراع في علاج العديد من الاضطرابات المختلفة التي تتطلب بناء العظام. لذلك، يفضل أن يكون الانسان أو الهدف الحيواني الآخر لطرق هذا الاختراع "في حاجة" لطريقة لبناء العظام، أي يكون الهدف يعاني من خلل يكون بناء العظام أو نقص معدل اعادة امتصاص العظام مفيدا له وفقا للأصول الطبية الصحيحة. وتشمل حالات الخلل المذكورة هذه مثلا، كسور العظام والكسور الكبيرة وحالات الخلل الذي يكون اساسا ناتجا عن تآكل العظام مثل نقص العظام أو تخلخل العظام الناتج عن تقدم السن (سواء منها الاشكال الأولية والأشكال الثانوية). الطريقة المفضلة طبقا لهذا الاختراع هي علاج تفتت العظام الناتج عن تقدم السن. ويشمل مثل هذا الاستخدام تعاطي مالات سترات الكالسيوم بالارتباط مع الزنك والنحاس والمنجنيز والعوامل العلاجية الأخرى. ومنها الاستروجين الشائع الاستخدام. وتشمل طريقة هذا الاختراع ايضا التعاطي بشكل مشترك لنسبة من حوالي ٠,٦مجم إلى حوالي ٦مجم من الاستروجين مع الكالسيوم والآثار المعدنية. ويفضل من ٠,٦٢٥مجم إلى حوالي ١,٢٥مجم من الاستروجين يوميا. ويمكن استخدام أي بديل لهرمون الاستروجين يكون قابل للنمو.

مثال ١ :

يتم علاج العديد من النساء في سن اليأس بتعاطي مستحضر يحتوي على مالات سترات الكالسيوم له نسبة مولارية للكالسيوم: سترات: المالات حوالي ٦: ٢: ٣. وتعد مالات سترات الكالسيوم أولا باذابة حوالي ٣٨٤,٢جرام من حامض الستريك وحوالي ٤٠٢,٣ جرام من حامض الماليك في حوالي ٢لتر ماء. ثم تسخين محلول السترات / مالات حتى درجة حرارة حوالي ٥٥°م (١٣١°ف) مع التقليب. ثم يضاف حوالي ٦٠٠,٦ جرام من كربونات الكالسيوم بشكل منفصل إلى حوالي ١,٢لتر من الماء لتكوين ملاط رقيق القوام، مع التقليب.

يرفع محلول السترات / مالات من مصدر الحرارة ويضاف ملاط كربونات الكالسيوم ببطء مع التقليب. ويتم التحكم في معدل الإضافة لاحتواء التفاعل مع انطلاق ثاني اكسيد الكربون. وفي النهاية تضاف كمية إضافية من الماء قدرها حوالي ٠,٤لتر.

ويتم تقليب خليط التفاعل لمدة حوالي ١: ١,٥ ساعة. ويكون التفاعل جوهريا عندما يوازي الأس الهيدروجيني للمحلول حوالي ٤,٣.

عندئذ يتكون راسب مالات سترات الكالسيوم . ويتم ترشيح سائل التفاعل الفائض. ثم يجفف مالات سترات الكالسيوم لمدة حوالي ١٢ ساعة عند درجة حرارة ١٠٥°م (٢٢١°ف) مع تخفيض نسبة الرطوبة لأقل من حوالي ١٪ ثم يطحن المنتج المجفف لحجم ذرات حوالي ١٠-٢٠، لتشكيل اقراص للابتلاع. كل قرص يحتوي على ٢٥٠مجم.

تعد جرعة الاقراص القابلة للابتلاع شاملة :

المكون	النسبة المئوية بالوزن
مالات سترات الكالسيوم *	٩٩,٧٣
ستيارات ماغنسيوم Magnesium stearate	٠,٢٧

* لها نسبة مولارية لمستحضر الكالسيوم: سترات: مالات حوالي ٦: ٢: ٣ تعد وفقا لما هو موصوف بهذا المثال أعلاه.

تتم تشكيل الأقراص بخلط المساحيق جيدا وعمل الأقراص باستخدام مكبس أقراص قياسي لتشكيل أقراص وزنها حوالي ١١,٤مجم. تغلف الأقراص عندئذ باستخدام جهاز تغليف. ويشتمل محلول التغليف على حوالي ١١٪ هيدروكسي بروبيل ميثيل سيلولوز، وحوالي ٢٪ بولي ايثيلين جليكول، وحوالي ٣,٥٪ مادة ملونة والباقي ماء.

كما يعطى كل مريض كبسولة تحتوي على ١٥مجم زنك (من كبريتات الزنك)، و ٥مجم منجنيز (من جلوكونات منجنيز) و ٢,٥مجم من النحاس (من جلوكونات النحاس).

يتم تحديد كثافة الفقرات القطنية للمريض بقياس امتصاصية أشعة أكس المزدوجة الطاقة. وعندئذ يتعاطى الهدف البشري ٤ أقراص كالسيوم وكبسولة واحدة من الآثار المعدنية المكونة وفقا لما هو موضح أعلاه يوميا لمدة ١٢ شهر. ثم يعاد قياس إجمالي فقرات العمود الفقري لإيضاح الزيادة الصافية في تكوين العظام. وقد تم تحقيق النتائج التالية خلال سنة واحدة.

التغيير في الكثافة المعدنية لعظام العمود الفقري.

العلاج	عدد المرضى	٪ للتغيير بعد سنة	الزيادة الصافية في تكوين العظام
علاج مرضى كالسيوم / علاج مرض بقايا معدنية	٤٢	- ٢,٤١ ± ٠,٦٣	-
علاج مرضى كالسيوم / علاج مرض بقايا معدنية	٣٨	- ١,٥٥ ± ٠,٦٦	٠,٨٦
كالسيوم / علاج مرضى بقايا معدنية	٣٤	- ١,٢٨ ± ٠,٧٠	١,١٣
كالسيوم و بقايا معدنية	٣٧	- ٠,١٧ ± ٠,٦٧	٢,٢٤

يوضح الجدول ان إضافات الكالسيوم والبقايا المعدنية تؤثر على كثافة العظام ويوضح تأثير صافي في بناء العظام قدرة حوالي ٢,٢٤ بالمقارنة لمجموعة العلاج المرضى. ويظهر تأثير إضافة الكالسيوم والآثار المعدنية مختلف بشكل بارز عن العلاج المرضى المزدوج بمعدل ثقة ٩٥٪. ويظهر لدى مرضى العلاج المرضى المزدوج انخفاض قدرة ٢٪ على الأقل خلال فترة علاج لمدة سنة، بينما يظهر لدى المرضى اللذين عولجوا بالكالسيوم على الآثار المعدنية القليل من الفقد في العظام أو عدم وجود فقد نهائيا ومن ثم زيادة في تكوين العظام.

مثال ٢

تحضير مالات – سترات – الكالسيوم

يتم تحضير محلول مالات – سترات – الكالسيوم باذابة ٢ جزء سكروز ومن ثم جزء حامض ستريك و٠,٢٨ جزء حامض ماليك في ٢٨,١٩ جزء ماء . يضاف هيدروكسيد الكالسيوم (٠,٢٢ جزء) مع رج الخليط . يمكن استخدام هذا المحلول مباشرة لاعداد المشروبات أو يمكن تجفيفه بالتجميد لاستخدامة على شكل صلب.

مثال ٣

تحضير مالات – سترات – الكالسيوم بدون سكر

في اسلوب بديل، يمكن الغاء السكروز من المستحضر المذكور اعلاه. وعليه يتم اعداد محلول مالات – سترات – الكالسيوم بخلط ٦٢جرام من كربونات الكالسيوم

مع ١١جم حامض ستريك و ٤٤جم حامض ماليك مذابين في ١,٠٤٠جم ماء في درجة الحرارة المحيطة. ويمكن استخدام هذا المحلول لتحضير المشروبات المجففة بالتبريد للاستخدام في الإضافات الصلبة. ويكون الكالسيوم بنسبة ٥٣٪ من المادة الصلبة عند التجفيف إلى الحالة اللامائية. ويوفر كل مل من هذا المحلول ٥٠مجم من الكالسيوم على أساس عنصري.

مثال ٤

يتم إعداد إضافة معدنية مسحوقة تشتمل على ٢٠٠٠جم من مالات سترات الكالسيوم معدة وفقا لما هو موضح أعلاه، و ٦,٣مجم من كبريتات النحاس (٢,٥مجم نحاس)، و ٣١,٣مجم من كلوريد الزنك (١٥مجم زنك)، و ٥مجم منجنيز (١٥,٤مجم من كبريتات المنجنيز أحادى الهيدرات) على شكل اقراص لخليط المساحيق.

مثال ٥

اقراص قابلة للمضغ مقواه بالكالسيوم تشتمل على:

المقـــــــــــــوم	الكمـــــــية
مالات سترات الكالسيوم (٦ : ٢ : ٣)	٢٥٠٠مجم
ديكستروز	٥مجم
نكهة فاكهة *	٦مجم
كلوريد زنك	٣١,٣مجم
جلوكونات منجنيز	١٢,٥مجم
جلوكونات نحاس	٤,٥مجم
لون	حسب الرغبة

* منكهات الفواكة المستخدمة هنا تشتمل عادة على استرات نكهة معادة التكوين اصطناعيا . وفي هذا المثال يستخدم الأناناس ويشتمل على خليط اصطناعي من استيات ايثيل، اسيتالدهيد، ميثيل فاليرات عادي، ميثيل فاليرات – أيزو، ميثيل كبرروات – أيزو، وميثيل كبريلات. يتم تحضير قرصة المثال ٤ بخلط المكونات ودمج الخليط في مكبس قياس. توفر هذه القرص ٩٣٦مجم كالسيوم، ١٥مجم زنك ١,٥مجم منجنيز، ١,٤٣مجم نحاس.

مثال ٦

يتم تحضير خليط مسحوق شيكولا كما يلي

المقـــــــــــوم	الكمية (النسبة المئوية)
حبيبات سكروز	٦٦,٨٨
حليب جاف خالي الدسم	١٥,٠٠
كلوريد صوديوم	٠,٤٠
مسحوق كاكاو مخمر بنسبة دسم ١٤٪	١٦,٠٠
ليسيثين	١,٠٠
الوان	٠,٠٧
هيدروكسي طولوين معالج بالبيوتيل (BHT)	٠,٠٠٠٣
حامض اسكربويك	٠,٢١
كلوريد زنك	٠,٠٦
مالات سترات كالسيوم	٠,٠٥
نكهة شيكولا اصطناعية	٠,٣

يتم تسخين الليسيثين lecithin حتى درجة حرارة ٤٥°م لصهره. ويتم تعقيم الكاكاو وعند درجة حرارة ١٦٠°م في فرن بسترة لمدة ساعتين.

تحضر الخلطة الأولية الأولى بالخلط الجاف لملح الزنك وحوالي نصف كلوريد الصوديوم. وتضاف هذه الخلطة الأولية إلى خليط جاف من كلوريد الصوديوم وفيتامين جـ وجزء من الحليب الجاف الخالي من الدسم. وتخلط المكونات والمنكهات خلطا أوليا مع جزء من الحليب الجاف الخالي من الدسم الصلب (٠,٨٪ من المنتج النهائي). ويخلط مسحوق الكاكاو وبقايا الحليب الصلب والمعادن ووخليط المكونات والمنكهات معا (٢٢,٨٨٪ من المنتج النهائي)

يتم خلط BHT والليسيثين معا لمدة ساعة واحدة عند درجة حرارة من ٥٠°م إلى ٦٠°م. ثم تضاف كل هذه الخلطات إلى السكروز وتمزج لصنع خليط جاف متجانس.

يؤخذ هذا الشراب مع كبسولة تحتوي على ١,٥مجم زنك على هيئة كلوريد زنك و ٥مجم منجنيز على هيئة جلوكونات منجنيز و ٢,٠مجم نحاس على هيئة جلوكونات نحاسيك Cupric gluconate.

عناصر الحماية

١ ١- مواد معدنية mineral supplement مضافة لبناء العظام يشمل خليط الجرعة
٢ الواحدة من:
٣ (أ) من ١٠٠ إلى ١٠٠٠ مليجرام من كالسيوم (اعتماداً على تحليل
٤ العناصر) على هيئة مالات سيترات كالسيوم (calcium citrate
٥ malate)؛
٦ (ب) من ٠,٥ إلى ٤ مليجرام من نحاس (اعتماداً على تحليل العناصر)؛
٧ (ج) من ١,٥ إلى ٣٠ مليجرام من زنك(اعتماداً على تحليل العناصر)؛و
٨ (د) من ١ إلى ٨ مليجرام من منجنيز (اعتماداً على تحليل العناصر).

١ ٢- مواد مضافة وفقا لعنصر الحماية ١ حيث النحاس والزنك والمنجنيز المذكورة
٢ تكون عبارة عن أملاح أنيونات مختارة من كلوريد، كبريتات، جلوكونات
٣ gluconate، سترات، مالات malate، لاكتات lactate، طرطرات tartrate،
٤ نترات ومخاليط منها.

١ ٣- مواد مضافة وفقاً لعنصر الحماية ١ أو ٢ حيث لمالات سترات الكالسيوم نسبة
٢ مولارية سترات: مالات malate من ١ : ٠,٥ إلى ١: ٤,٥، ويفضل من ١:
٣ ٠,٧٥ إلى ١: ٣.

١ ٤- مواد مضافة وفقاً لأي عنصر حماية من ١ – ٣ حيث نسبة مولارية الكالسيوم:
٢ السترات: المالات malate تكون من ٢: ١: ٦: ٣: ٤.

١ ٥- مواد مضافة وفقاً لأي عنصر حماية من ١ – ٤ حيث أن النحاس والزنك
٢ والمنجنيز تشكل خلطة مستقلة من ٧,٥ إلى ٢٠مليجرام زنك، ١ إلى ٣ مليجرام
٣ نحاس و ٤ إلى ٦ مليجرام منجنيز على هيئة أملاح.