

3150/93

58-121/BE

65818

K I V O N A T

ÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

Kombinált kalcium és D-vitamin kiegészítők

THE PROCTER & GAMBLE COMPANY, CINCINNATI, Ohio,

AMERIKAI EGYESÜLT ÁLLAMOK

A bejelentés napja: 1992. 05. 04.

Elsőbbsége: 1991. 05. 06. (695,823)

AMERIKAI EGYESÜLT ÁLLAMOK

A nemzetközi bejelentés száma: PCT/US92/03721

A nemzetközi közzététel száma: WO 92/19251

A találmány tárgyát képező táplálékkiegészítők fő alkotórészként kalciumot és D-vitamint tartalmaznak. A biológiailag értékesíthető kalciumforrás kalcium-citrát-malát. A szájon át való fogyasztásra szolgáló készítmény lehet valamilyen élelmiszer vagy ital formájában, és lehet szilárd vagy folyékony halmazállapotú. A készítmény alkalmazása hatékony eszköz a csontritkulás (osteoporosis) megelőzésére vagy késleltetésére.

*Alfred G. ...*

3150/93

12562

S.B.G. & K.  
Budapesti Nemzetközi  
Szabadalmi Iroda  
H-1061 Budapest, Dózsa György u. 10.  
Telefon: 153-3733, Fax: 153-3664

R

58.121/BE

USPO: AGIK 33/06  
AGIK 31/59

65818

## KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

Kombinált kalcium és D-vitamin kiegészítők

THE PROCTER & GAMBLE COMPANY, CINCINNATI, Ohio,

AMERIKAI EGYESÜLT ÁLLAMOK

Feltalálók:

ANDON Mark Benson, FAIRFIELD,

SMITH Kenneth Thomas, CINCINNATI,

Ohio, AMERIKAI EGYESÜLT ÁLLAMOK

A bejelentés napja: 1992. 05. 04.

Elsőbbsége: 1991. 05. 06. (695,823)

AMERIKAI EGYESÜLT ÁLLAMOK

A nemzetközi bejelentés száma: PCT/US92/03721

A nemzetközi közzététel száma: WO 92/19251

A találmány tárgyát D-vitamint tartalmazó, továbbfejlesztett, táplálkozási és terápiás célokat szolgáló kalcium kiegészítők képezik. Ezek a kiegészítők a csontnövekedés elősegítésére és az életkorral összefüggő csontvesztés kezelésére használhatók. Felhasználhatók ételekkel és italokkal együtt vagy szájon át alkalmazható szilárd vagy folyékony kiegészítőkként. A találmány tárgyát képezi még egy csontképzés elősegítésére vagy csontvesztés kezelésére szolgáló eljárás csontritkulásos (osteoporotic) betegeknel, menopauza utáni nőknél és/vagy idősebb férfiaknál.

Vitaminok és ásványi kiegészítők humán és állatgyógyászati célokra való alkalmazása mindennapos. Néhány étrend, nehéz fizikai tevékenység és betegséggel kapcsolatos állapotok jelentős mennyiségű ásványi anyagok és vitaminok fogyasztását igényelhetik a normál étrend mellett felvett ásványi anyagok és vitaminok kiegészítésére. Kalcium és vitamin kiegészítők elsősorban azok számára fontosak, akiknek étrendje nem megfelelő, beleértve növekedésben levő gyermekeket is. Idősebb felnőttek kalcium pótlást igényelnek az öregedési folyamat normális következményeként fellépő csontvesztés megelőzésére. Különösen a menopauza utáni életszakaszban levő nőknek van szükségük kalcium-pótlásra azok miatt a hormonális változások miatt, amelyek meggyorsíthatják a csontvesztésnek a csonttömeg további csökkenéséhez vezető sebességét.

Mind a kalcium, mind a D-vitamin ételekhez és italokhoz való hozzáadása jól ismert problémákkal jár. A problémák egy része az ízzel kapcsolatos; a kalcium krétaízt okoz. Emellett

sok kalciumforrás rossz oldékonysága megakadályozza ezek ita-  
lokhoz való hozzáadhatóságát. A kalciumnak az étellel vagy az  
itallal való kölcsönhatásai befolyásolják a termék biológiai  
hasznosíthatóságát. A találmány eljárást biztosít ilyen ter-  
mék előállítására.

A találmány tárgyát képezik még emberben és állatban a  
csontképzésre, azaz a korral összefüggő csontveszteség és ez-  
zel kapcsolatos rendellenességek kezelésére szolgáló módsze-  
rek is. A találmány tárgyát képezik különösen az olyan keze-  
lési eljárások, amelyek kalcium-, citrát- és malát-ionok és  
D-vitamin beadásával járnak.

A kalcium az ötödik legelterjedtebb elem az emberi test-  
ben. Számos fiziológiai folyamatban fontos szerepet játszik,  
beleértve az idegi és izomműködési funkciókat. Nem meglepő,  
hogy a táplálzási és metabolikus kalciumhiány széleskörű ká-  
ros hatásokkal járhat. Tekintve, hogy a testben a kalcium 98 -  
- 99%-a a csontszövetekben található, ezen káros hatások kö-  
zül sok a csontvázrendszer szerkezetében, működésében és in-  
tegritásában fellépő hiányosságokon keresztül jelentkezik.

A legáltalánosabb metabolikus csontrendellenesség a csont-  
ritkulás (osteoporosis). Az osteoporosis általánosságban úgy  
határozható meg, mint a csont mennyiségének csökkenése vagy a  
csontképződésben fellépő csökkenésből vagy a csontfelszívódás  
felgyorsulásából következően; mindkét esetben az eredmény a  
csontvázszövet mennyiségének a csökkenése és az ennek követke-  
zőként fellépő csonttörések. A csontritkulásnak általában  
kétféle típusa különböztethető meg: a primer és a szekunder.

A "szekunder csontritkulás" egy azonosítható betegségi folyamat vagy szer következménye. Az összes csontritkulási eseteknek azonban körülbelül 90%-a elsődleges, úgynevezett "primer csontritkulás". Ilyen primer csontritkulásnak tekinthető a havivérzés elmaradása után fellépő postmenopausalis osteoporosis, a korral összefüggő csontritkulás (amely a 70 - 80 éven felüli egyének többségét érinti) és az idiopatikus (ismeretlen eredetű) csontritkulás, amely középkorú és annál fiatalabb férfiakat és nőket érint.

Néhány csontritkulásos egyén esetében a csontszövet-vesztés elég nagy ahhoz, hogy a csontszerkezet mechanikai károsodását okozza. A postmenopausalis osteoporosisban szenvedő nőknél gyakran előfordulnak csonttörések például a csuklóban, a csípőben és a gerincben. Púposág (a mellkasi gerinc görbületének abnormális megnövekedése) is előfordulhat.

Csontritkulásos betegeknek a csontvesztés mechanizmusában feltételezhetően a "csont újjáalakulás" folyamatában fellépő kiegyensúlyozatlanság is szerepet játszik. A csont újjáalakulás az egész életen keresztül folyik megújítva a csontvázat és fenntartva a csont szilárdságát. Két folyamat megy folytonosan végbe, a csontvesztés vagy felszívódás és a csontnövekedés vagy gyarapodás. Ez az újjáalakulás egy sor egymástól különálló egyedi helyen történik. Ezek az egyedi helyek két különböző típusú sejttel, a "csontfaló" és a "csontképző" sejtekkel vannak bélelve. A csontfaló (csontoldó és felszívó) sejtek felelősek a csont egy részének felszívódásáért a csont sejtközi állományán (csontmátrix) belül a felszívódási folyamat alatt. A felszívódást köve-

tően a csontfaló sejtek helyett megjelennek a csontképző (csontkialakító; bone forming) sejtek, amelyek új csonttal töltik fel a felszívódott részt.

Fiatal felnőtteknél a csontfaló és a csontképző sejtek képződési sebessége egyensúlyt tart fenn a csontfelszívódás és a csontképződés között. Az öregedés normális következményeként azonban azonban megbomlik az egyensúly ebben az újraképződési folyamatban, és ez a csontképződésnél gyorsabb csontvesztést eredményez. Az egyensúly megbomlásaként idővel csökkenés lép fel a csonttömegben és így a csontszilárdságban is, és ez törésekhez vezet.

Az orvosi irodalom számos készítményt és módszert ír le a csonttritkulás "kezelésére". [Lásd például R.C.Haynes, Jr. et al., "Agents Affecting Calcification", The Pharmacological Basis of Therapeutics, 7.kiadás (A.G.Gilman, L.S.Goodman et al., szerkesztők, 1985) és G.D.Whedon et al., "An Analysis of Current Concepts and Research Interest in Osteoporosis", Current Advances in Skeletogenesis (A.Ornoy et al., szerkesztők, 1985)]. Ösztrogént gyakran használnak, hogy a csontképző sejteket befolyásolva a kalcium-anyagcserére hassanak. Fluorid alkalmazásával végzett kezeléseket is leírnak. Az ilyen szerek alkalmazhatósága azonban az esetleges káros mellékhatások miatt korlátozott. Lásd erre vonatkozólag W.A.Peck és munkatársainak a National Osteoporosis Foundation által közölt "Physician's Resource Manual on Osteoporosis" (1987) című munkáját.

Az osteoporosisra táplálkozási kezeléseket is javasoltak. Számos táplálék-kiegészítőként való alkalmazásra ajánlott kal-

ciumtartalmú vegyületet és készítményt is leírtak. Számos kereskedelmi készítmény is kapható, amelyek tipikusan kalcium-karbonátot vagy kalcium-foszfátot tartalmaznak. Kalcium-pótlókként való felhasználás céljára más kalciumsókat is leírnak, beleértve a kalcium-laktátot, kalcium-citrátot és a kalcium-glükonátot is.

A 3 949 098 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírás olyan narancsital koncentrátumot közöl, amely savóproteint tartalmaz. A szabadalmi leírás javasolja kismennyiségű vitaminok — beleértve D-vitamint is — és egyéb olyan tápanyagok beadását, amelyek különböző ásványi anyagokat, például kalciumsókat tartalmaznak.

A 4 497 800 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírás egy táplálkozástanilag teljes, azonnal alkalmazásra kész, folyékony táplálékot ismertet, amely a pacienseknek teljes táplálást biztosít. A táplálék szabad aminosavakat és kis peptideket, valamilyen szénhidrát-forrást, az összes esszenciális vitamin és ásványi anyag táplálkozástanilag jelentős mennyiségét és stabilizátorokat tartalmaz. Ezen anyagok legtöbbször glükonát sóként van jelen. Az étrend kolekalciferolt (D<sub>3</sub>-vitamint) is tartalmaz.

Dawson-Hughes, Seligson és Hughes ["Effects of Calcium Carbonate in Hydroxyapatite on Zinc and Iron Retention in Postmenopausal Women"; American Journal of Clinical Nutrition 44, 83 - 88 (1986)] leírják a kalcium-karbonátnak tizenhárom éveses, a havivérzés elmaradása utáni korban levő nőnél a cink és a vas egész testben való visszatartására gyakorolt hatását.

A kísérleti étrend, amely mind száraz táplálékból, mind kiszereelt italból állt, vasat, kalciumot, rezet és cinket tartalmazott az átlagos napi szükséglet egyharmadának megfelelő mennyiségben. Ezek az emberi étrendben normálisan jelenlévő szintek.

A 3 992 555 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírás asszimilálható vasvegyületek, vitaminok és ásványi anyagok valamilyen felmelegített emészthető zsírral való összekeverésével készített élelmiszer kiegészítőket ír le. A kiegészítőben az ásványi anyagok között kalcium és D-vitamin van.

A 3 950 547 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírás egy vizes emulzióban peptideket és/vagy aminosavakat, lipideket és szénhidrátokat tartalmazó táplálék-készítményt közöl. A készítménybe vitaminokat — köztük D-vitamint — is adnak. Kalcium-citrátot is használnak.

A 4 070 488 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírás egy emberi és/vagy állati étrend kiegészítésére használható, erősen stabilizált kiegyensúlyozott táplálék készítményt ismertet. Ez a készítmény zselatint tartalmaz. A szabadalmi leírás közli, hogy a zselatin szulfhidril-csoportjai a rezet inaktívvá tehetik aszkorbinsavval szemben.

A 4 214 996 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírás nagyon jól oldható ásványi anyag készítményeket ismertet. Ezek a készítmények kalciumot, egyéb ásványi anyagokat és vitaminokat tartalmaz.

A 4 351 735 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírás hasonló a 4 214 996 számúhoz.

A "Nutrients and Nutrition of Citrus Fruits", Citrus Nutrition and Quality (American Chemical Society, 1980) kiadvány közli bizonyos ásványi nyomelemek jelenlétét narancslében. A kalcium és a magnézium a két fő kétértékű kation a narancslében. Az összes többi ásványi anyag szintje alacsony. Citrusfélék levében eddig nem közölték D-vitamin jelenlétét.

A tej szolubilizált kalciumot tartalmaz, és gyakran dúsított D-vitaminnal. A tejben levő kalcium körülbelül 50% kalcium-citrát és 50% kalcium-foszfoprotein komplexe.

Ezeknek az ismert kiegészítőknek a hasznossága változó. Egyes hatóanyagoktól (például az ösztrogéntől) eltérően, amelyek a csont lebontását segítik elő, a kalcium táplálékkiegészítőkről azt gondolják, hogy többnyire kalciumforrást biztosítanak (amelyből a kalcium hatásosan felszívódhat és bekerülhet az anyagcserébe, vagy esetleg nem). Erre vonatkozólag a következő közlemények említhetők: B.Riis et al., "Does Calcium Supplementation Prevent Postmenopausal Bone Loss ?" [New England J. of Medicine, 316, 173 - 177 (1978)]; L.Nilas et al., "Calcium Supplementation and Postmenopausal Bone Loss", [British Medical Journal, 289, 1103 - 1106 (1984)]; Spencer et al., "NIH Consensus Conference: Osteoporosis", [Journal of Nutrition, 116, 316 - 319 (1986)].

Kísérleteink során felfedeztük, hogy bizonyos kalciumsók, például kalcium-citrát és -malát keverékeinek és D-vitaminnak az adagolása hatásos a korral összefüggő csontvesztésig kiegészítésére. Ezek a módszerek a szakterületen ismert étrendekhez képest sokkal nagyobb hatásosságot biztosítanak a korral össze-

függő csontveszteség és hasonló rendellenességek kezelésében.

Ezért kívánatos lenne olyan vegyes kalcium és D-vitamin terápiák biztosítása, amelyek kompatibilisek és a táplálékfelvétel szempontjából hozzáférhetőek. Ugyancsak hasznos lenne olyan táplálékkiegészítők biztosítása, amelyek az organoleptikus vagy esztétikai tulajdonságok kedvezőtlen befolyásolása nélkül hozzáadhatók az étel és ital készítményekhez.

A találmány tárgya olyan kalcium ásványi táplálékkiegészítők biztosítása, amelyek D-vitaminnal kombinálva biztosítják a csontnövekedést, és a korral összefüggő csontveszteség kezelésére vagy a csontképződés és a csontfelszívódás közötti egyensúly felborulásának helyreállítására használhatók.

A találmány további tárgya olyan élelmiszerek, italok és italkoncentrátumok biztosítása, amelyek gyógyhatású kalcium- és D-vitamin-utánpótlást tartalmaznak.

A találmány lényege könnyen megérthető lesz a következő leírásból.

A találmány szerinti táplálékkiegészítők citromsav és almasav keverékeinek speciális kalciumsóit tartalmazza D-vitaminnal kombinálva. Ösztrogén is használható ezen adalékok bármelyikével együtt. Ezek a kiegészítők ételekhez és italokhoz is hozzáadhatók.

A találmány eljárásokat biztosít a csont felépítésére humán vagy állati egyedekben; az eljárások lényege D-vitamin és kalcium-citrát-malát biztonságos és hatásos mennyiségének beadása az illető egyednek. A kalcium-citrát-malát kalciumsók olyan komplexe vagy keveréke, amelyekben a kalcium, a citrát és

a malát mólaránya körülbelül 2:1:1-től körülbelül 8:2:1-ig terjed. A kombinált adalékot előnyösen ételbe/italba adagolva vagy szilárd adagolási formában, például tablettaként adjuk be.

A találmány tárgyát képezik még száraz italkeverékek és egyéb italok **vagy ital**-szirupok is. Egy tipikus ital körülbelül 0,06%-tól körülbelül 0,155-ig terjedő mennyiségű kalciumot, citromsavat és almasavat tartalmaz, és a kalcium citromsavhoz és almasavhoz viszonyított mólaránya előnyösen 4:2:3-tól 6:2:3-ig **terjed**; tartalmaz továbbá adagonként — a D-vitamin-forrástól függően — körülbelül 0,25-től körülbelül 25  $\mu\text{g}$ -ig terjedő mennyiségű D-vitamint és ízesítőt és édesítőt.

A leírásban minden arány, rész és százalék tömegre vonatkozik, hacsak **külön másképp** nem adjuk meg. A kalcium tömegadatok elemi alapra **számítottak**, amennyiben másképp nem definiáljuk.

Az itt használt értelemben a "tartalmaz" kifejezés azokra a különböző összetevőkre vonatkozik, amelyek együttesen alkalmazásra kerülnek a találmány szerinti, kalcium- és D-vitamin-kiegészítőkben, élelmiszerekben és italféleségekben. Ennek megfelelően értelemszerűen a "lényegében ...-ből áll" és a "...-ből áll" kifejezések a "tartalmaz" kifejezés körén belül esnek.

A "nutritív" vagy "táplálkozási szempontból pótlást biztosító mennyiség" kifejezés a találmányi leírásban azt jelenti, hogy a találmány szerint felhasznált ásványi anyag- és vitaminforrások a kalcium és a D-vitamin táplálkozási szempontból ele-

gendő mennyiségét tartalmazzák. Ez pótlásként vagy az étrendben megtalálható mennyiség kiegészítésére alkalmazható. A pótlásként adott mennyiség legalább az ajánlott étrendi bevétel (RDA; Recommended Dietary Allowance) napi mennyisége 25 %-ának felel meg kalcium és D-vitamin esetében. Előnyösen azonban legalább az ajánlott étrendi bevétel — az RDA — 50 %-át biztosítja. A vitamin és ásványi anyagok esetében az ajánlott napi bevétel (RDA) az Amerikai Egyesült Államokban meghatározott mennyiségeknek felel meg (Recommended Daily Dietary Allowance — Food and Nutrition Board, National Academy of Sciences — National Research Council).

A találmány szerinti eljárások során felhasználandó specifikus vegyületeknek és készítményeknek a fentieknek megfelelően gyógyszerészetileg elfogadhatóknak kell lenniök. A találmányi leírásban a "gyógyszerészetileg elfogadható" összetevő olyan, amely előnyösen használható emberek és/vagy állatok esetében anélkül, hogy nemkívánatos mellékhatások (például toxicitás, irritáció és/vagy allergiás válasz) lépnének fel elfogadható előny/kockázat arány mellett. A találmány értelmében továbbá a "biztonságos és hatékony mennyiség" kifejezés az adott összetevő azon mennyiségére utal, mely elegendően nagy a kívánt terápiás hatás eléréséhez, anélkül, hogy nemkívánatos mellékhatásokat (azaz toxicitást, irritációt, illetve allergiás választ) váltana ki elfogadható előny/kockázat arány mellett a találmány szerinti felhasználási mód esetén. A specifikus "biztonságos és hatásos mennyiség" nyilvánvaló módon változik különböző tényezők, például a kezelt állapot, a paciens fizikai

kondíciója, a kezelés időtartama, a folyamatban lévő kezelés (ha van ilyen) természete és az alkalmazott specifikus készítmények függvényében.

A találmányi leírásban az "ízanyagok" kifejezés mind a gyümölcs-, mind pedig a növényi ízekre vonatkozik.

A találmányi leírásban az "édesítőszer" kifejezés a cukrokra, például glükózra, szacharózra és fruktózra vonatkozik. A cukrok közé tartozik még a magas fruktóztartalmú szilárd kukoricaszirup, az invertcukor, a cukoralkoholok — beleértve a szorbitot — és a fenti anyagok keverékei. Az édesítőszer kifejezés a mesterséges édesítőket is magába foglalja.

D-vitamin.

D-vitamin alatt értjük a D-vitamint, a kolekalciferolt (D3), az ergokalciferolt (D2) és biológiailag aktív metabolitjait és prekursorait, például az  $1\alpha,25-(OH)_2$ -D-vitamint, a 25-OH-D-vitamint és biológiai prekursorát, továbbá az  $1\alpha$ -hidroxi-D-vitamint és a dihidroxi-vegyület analógjait. Ezek a vegyületek elősegítik a kalcium bélből történő felszívódását, közreműködnek a plazma kalciumszintjének szabályozásában oly módon, hogy átforgalmazzák a gyarapodás és a reszorpció folyamatait, és serkentik a kalcium vese által végzett reabszorpcióját.

Az előbbieken említettekhez hasonló, biológiailag aktív D-vitamin metabolitok és prekursorok a D<sub>2</sub>- vagy D<sub>3</sub>-vitaminénál magasabb biológiai hatásossággal rendelkeznek. Így a biztonságos, hatásos és táplálkozási szempontból kielégítő adag biztosításához szükséges mennyiség kisebb, és általában körülbelül 0,25-től körülbelül 15,0 mikrogrammig terjed beadásonként vagy

egységdózisonként. A D<sub>3</sub>- és D<sub>2</sub>-vitamin előnyösen körülbelül 0,6-tól körülbelül 25 mikrogrammig terjedő mennyiségben van jelen.

#### Ösztrogén.

Ösztrogén-terápiára bármelyik fent említett módszer esetén sor kerülhet. A találmány szerinti módszer körülbelül 0,3 mg-tól körülbelül 6 mg-ig terjedő mennyiségű ösztrogén adagolását jelenti a kalciummal és D-vitaminnal együtt, és/vagy kalcium és D-vitamin kalcitoninnal vagy editronáttal (vagy difoszfónátokkal) való adagolásával együtt. Előnyösen naponta körülbelül 0,625 mg-tól körülbelül 1,25 mg-ig terjedő mennyiségű ösztrogén adandó naponta. Bármilyen jól használható ösztrogén-hormon helyettesítő alkalmazható.

#### Kalcium komponens.

A fent ismertetett típusú pótlás esetében a kalcium táplálkozási szempontból megfelelő, kiegészítésként adagolandó mennyisége általában az RDA (ajánlott étrendi bevitel) több, mint 50%-ának felel meg, előnyösen pedig az RDA 80 - 100 %-a, a kész, kiegészítést biztosító készítmény egységnyi részére számítva. Megjegyzendő természetesen, hogy bármely ásványi anyag előnyös napi bevitele az azt fogyasztó személytől függően változhat.

Az RDA (kalcium) általában 360 mg-tól (6 kg-os gyermek esetében) 800 mg-ig (54 - 58 kg-os nőkre vonatkozó adat) változhat, és bizonyos mértékig az életkortól függ. Az italokkal történő kalciumpótlás nehezen valósítható meg az RDA 20 - 30 %-ánál nagyobb mértékben (adagonként) anélkül, hogy kicsapódás és/vagy organoleptikus (érzékszervekkel észlelhető) problémák fel ne me-

rülnének. A kalciumpótlásnak ez a szintje azonban megfelel a te-  
hentej kalcium-koncentrációjának, és így módon elfogadható mér-  
tékűnek tekinthető.

A pótlás szempontjából alapvetően fontos, hogy a kalciumsók  
oldhatók legyenek. Ez az oldhatóság biztosítja a kalcium jobb bi-  
ológiai hasznosulását. Ugyanilyen fontos, hogy mind a kalcium,  
mind a D-vitamin biológiailag hozzáférhető legyen. Ezen kívül az  
alkotórészek oldódjanak és szívódjanak fel a gyomorban és/vagy a  
vékonybélben. Bármely felhasznált segédanyagnak könnyen szétmál-  
lónak kell lennie, hogy a kalcium és a D-vitamin felszabaduljon.  
A kalciumsók és a D-vitamin felszívódásának esélye attól függ,  
milyen kölcsönhatások állnak fenn a sók és savas oldatok (a gyo-  
mor pH-ja) és lúgos oldatok (a vékonybél pH-ja) között.

Az oldékonyság fontos szerepet játszik a fent említett, pót-  
lást biztosító anyagokat tartalmazó élelmiszerek és italfélesek  
előállításánál is.

Kalcium-citrát-malát készítmények.

A találmány szerinti eljárások során olyan kalciumsó-keverék  
adagolására kerül sor, melyet "kalcium-citrát-malátnak" nevezünk,  
és amely a citromsav és az almasav kalciumsóit tartalmazza. A kal-  
cium-citrát-malát lehet kalcium-citrát és kalcium-malát keveréke,  
lehet továbbá citrát- és malát-ligandokat tartalmazó kalcium-komp-  
lex, kalcium citromsav és almasav keverékével alkotott sója vagy  
az előbbieket valamilyen kombinációja. Egy kalciumsó és citromsav,  
valamint almasav keverékei is felhasználhatók a kalcium-citrát-  
malát "in situ", ital formájában történő előállítására. Előnyö-  
sek az oly módon előállított kalcium-citrát-malát keverékek, ame-

lyeket kalcium-karbonátnak, kalcium-hidroxidnak vagy egyéb alkalmas kalcium-forrásnak citromsav és almasav keverékéhez való hozzáadásával készítünk.

A citrát moláris aránya a sóban 1-től 3-ig és a malát moláris aránya körülbelül 1-től 5-ig terjed. A kalcium moláris aránya 2-től 8-ig terjed. Az összes kalcium mól : összes citrát mól : összes malát mól közötti arány körülbelül 2 : 1 : 1 -től körülbelül 8 : 2 : 1 -ig, előnyösen körülbelül 4 : 2 : 3 -tól körülbelül 6 : 3 : 4 -ig terjed. A kalcium-citrát-malát tartalmazhat egyéb savas jellegű anionokat is a citrát és a malát mellett. Ilyen anionok lehetnek például a karbonát, a hidroxid, a foszfát és ezek keverékei, a kalciumforrástól függően.

Előnyösen a kalcium-citrát-malát semleges vegyhatású, és kizárólag citrát és malát anionokat tartalmaz. Ily módon, előnyös esetben a kalcium ekvivalensnyi mennyiségei (2 x mól kalcium) körülbelül megegyeznek a citrát (3 x mól citrát) és a malát (2 x mól malát) ekvivalensek együttes számával. Egy előnyös kalcium-citrát-malátban a kalcium : citrát : malát moláris összetétel körülbelül 6 : 2 : 3 és 4 : 2 : 3.

A találmány szerinti eljárás során használt kalcium-citrát-malát lehet szilárd vagy folyékony halmazállapotú. A szilárd formában felhasználható kalcium-citrát-malát előállítható például oly módon, hogy először citromsavat és almasavat a kívánt moláris arányban vízben oldunk. Ezután kalcium-karbonátot adunk az oldathoz olyan mennyiségben, hogy a kalcium móljainak a citrát és a malát mólokhoz viszonyított aránya a kívánt legyen. Ilyenkor szén-dioxid gáz fejlődik. Az oldatot ezt

követően megszáráthatjuk (fagyasztva szárítással vagy 100°C alatti hőmérsékleten működő szárítóban), hogy kalcium-citrát-maláthoz jussunk. A kalcium-citrát-malát előállítására vonatkozó eljárásokat az alábbi dokumentumok ismertetik: az 56-97248 számú japán szabadalmi leírás, valamint a 4,722,847 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírás. A fentiekkel összefüggésben meg kell még említeni a 07/537313 sorozatszámú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi bejelentést (amelynek megfelel a PCT/US91/03779 számú nemzetközi szabadalmi bejelentés).

A kalcium-citrát-malát készítéséhez kalciumforrásként kalcium-karbonát használható. Egyéb kalciumforrások lehetnek még a kalcium-oxid és a kalcium-hidroxid. Kalcium-klorid, kalcium-foszfát és kalcium-szulfát is használható, de ezek nem előnyösek, mert az anionok savas kémhatású, például sósavas, kénsavas, illetve foszforsavas oldatot hozhatnak létre, amely kedvezőtlenül befolyásolhatja a kalcium-citrát-malátot tartalmazó italfeleségek és ételek ízét.

A kalcium-oxidnak vagy a kalcium-hidroxidnak citromsavval és almasavval történő összekeverésével szilárd anyag keletkezik. Amikor ezeket az anyagokat használjuk fel, az oldatot addig kell keverni, amíg a kalcium teljesen fel nem oldódik. A kalcium-citrát-malát ligandum kicsapódik, amikor oldhatóságát túllépjük.

A találmány szerinti előnyös eljárás értelmében igen koncentrált kalcium-citrát-malát oldatot hozunk létre, amelyből gyorsan és hatékonyan kicsapódik a metastabilis kalcium-citrát-malát. Előnyösnek tekinthetők a 20 %-tól 75 %-ig terjedő koncentrációk. Még előnyösebbek a 40 %-tól 65 %-ig terjedő koncent-

rációk.

A reakcióhőmérséklet lehet környezeti (20°C) vagy magasabb. A reakcióhőmérséklet előnyösen a 30°C és a 80°C közötti tartományba esik. Legelőnyösebbnek a 40°C és a 60°C közötti hőmérséklet tekinthető.

Izkomponens.

A találmány szerinti készítmény izkomponense olyan ízekből tevődik össze, amelyeket természetes ízanyagok, növényi ízanyagok és ezek keverékei közül választunk. A "gyümölcs-jellegű ízanyagok" kifejezés olyan ízekre vonatkozik, amelyeket valamilyen növény ehető terméséből állítanak elő, elsősorban olyan termésből, ahol a magot édes gyümölcshús veszi körül. A "gyümölcs-jellegű ízanyagok" olyan, szintetikusán előállított ízekre is vonatkozhatnak, amelyeket a természetes eredetű ízanyagok utánzása céljából állítanak elő.

A "növényi ízanyag" kifejezést pedig olyan ízek esetében alkalmazzuk, amelyek a növényeknek a gyümölcstől eltérő részeiből származnak, azaz például a babból, dióból, kéregből, gyökérből vagy a levelekből. A "növényi ízanyag" kifejezés olyan szintetikus ízanyagokra is vonatkozhat, melyeket a természetes eredetű növényi ízanyagok utánzása céljából szintetikus úton állítanak elő. Példaként említhetjük az ilyen ízanyagokra a következőket: kakaó, csokoládé, vanília, kávé, kóla(dió), tea és hasonló. Növényi ízanyagok származhatnak olyan természetes forrásokból is, mint például az esszencia olajok és extraktumok, illetve szintetikusán is előállíthatók.

Az adott ízanyag azon mennyisége, mely biztosítja a talál-

mány szerinti készítmény, élelmiszer vagy italkeverék jellegzetes ízét ("az íz fokozását"), függ egyrészt a kiválasztott íz(ek)től, az elérni kívánt ízhatástól, valamint a ízösszetevő formájától. Az ízkomponens az italkészítményekben tömegre számítva legalább 0,05 %-nyi, előnyösen pedig 0,05 %-tól körülbelül 10 %-ig terjedő mennyiségben fordulhat elő. Az élelmiszerekhez, italfélelésegekhez és kiegészítőkhöz adott ízanyag-mennyisége a szakterületen jártas szakemberek köteleles tudásához tartozik, és függ az elérni kívánt ízintenzitástól.

Csokoládé, illetve kakaó esetében az alkalmazott ízanyag mennyisége körülbelül 0,05 % és körülbelül 20 % között van. A mesterséges vagy szintetikus csokoládé ízanyagok esetében alacsonyabb koncentrációkat alkalmaznak, mint magának a kakaónak az esetében.

Az italok ízesíthetők gyümölcs-jellegű vagy egyéb növényi ízekkel, például vaniliával, eperrel, cseresznyével, ananással, banánnal vagy ezek keverékeivel.

A kalciumot, citromsavat és almasavat a D-vitaminnal együtt adhatjuk 100 %-os gyümölcsléhez vagy hígított gyümölcsléhez. Ilyenkor a gyümölcslében levő cukrok megfelelő édesítők, és maga a gyümölcslé lehet az ízkomponens. Az ilyen italfélelésegek 5 %-tól 100 %-ig terjedő mennyiségű gyümölcslét tartalmazhatnak. Előnyösen a hígított gyümölcsitalok 10 %-tól 40 %-ig terjedő mennyiségű gyümölcslevet (juice) tartalmaznak. Az alábbiak lehetnek az előnyös 100 %-os vagy hígított gyümölcslé készítmények alapjai: narancs, vörös áfonya, alma, körte, szőlő, málna, citrom, grape-fruit, ananász, banán, földieper, fekete áfo-

nya és a golgotavirág gyümölcse, illetve a fentiek valamilyen keveréke.

#### Édesítőszer.

Az alkalmazott édesítőszer általában valamely monoszacharid vagy diszacharid. Ezek közé tartozik a szacharóz, a fruktóz, a glükóz, a maltóz és a laktóz. Egyéb szénhidrátok is felhasználhatók, amennyiben kisebb mértékű édesítésre van szükség. Cukrok keverékei is alkalmazhatók.

Egyéb természetes vagy mesterséges édesítők is használhatók. Ilyenek a szacharin, a ciklamátok, az acetoszulfám, az L-aszpartil-L-fenilalanin rövid szénláncú alkil-észterei (például az aszpartám), az L-aszpartil-D-alanin-amidok (ezeket a 4,411,925 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírásban ismertetik Brennan és munkatársai), az L-aszpartil-D-szerin-amidok (ezeket a 4,399,163 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírásban ismertetik Brennan és munkatársai), az L-aszpartil-L-1-(hidroximetil)-alkán-amid édesítőszer (ezeket Brand ismerteti a 4,338,346 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírásban), az L-aszpartil-1-(hidroxietil)-alkán-amid édesítőszer (ezeket Rizzi ismerteti a 4,423,029 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírásban), továbbá az L-aszpartil-D-fenil-glicin-észter és -amid édesítőszer (amelyeket J.M. Janusz ismertet a 168,112 számú nyilvánosságra hozott európai szabadalmi bejelentésben), valamint a felsoroltakhoz hasonló vegyületek. Különösen előnyös édesítőszer az aszpartám.

A találmány szerinti élelmiszerekben, italfélesekben, keverékekben, illetve pótlást biztosító készítményekben alkalmazott

édesítőszer hatékony mennyisége függ a felhasznált édesítőszertől és az elérni kívánt édesítés mértékétől. A tápértékkal (kalóriaértékkal) nem rendelkező édesítőszeres esetében ez a mennyiség az adott édesítőszer édesség-intenzitásának függvényében változik (körülbelül 0,5 %-tól 2%-ig). Szacharóz esetében ez a mennyiség 10 tömeg%-tól 85 tömeg%-ig (jellemzően 55 tömeg%-tól és 70 tömeg%-ig) terjedő lehet. A cukor mennyiségének meghatározásakor az izősze-  
tező komponensben vagy a gyümölcslemben jelenlévő bármilyen cukor vagy egyéb édesítőszer is számításba veendő. Az alacsony kalória-tartalmú, kalóriaértékkal nem rendelkező édesítőt — például aszpartámot — és valamilyen cukrot — például szilárd kukoricaszirupot vagy cukoralkoholokat — is tartalmazó édesítőszer-kombinációk — szintén használhatók italkeverékekben. Az édesítőszer mennyisége általában körülbelül 0,5 %-tól körülbelül 85 %-ig terjed.

Egyéb összetevők.

Egyéb, kisebb mennyiségben felhasznált összetevőket is gyakran tartalmaznak a találmány szerinti kiegészítők, ételek és italok. Ilyen alkotórészek például a tartósítószeres — így a benzoesav és sói, a kén-dioxid, a butilezett hidroxianizol, a butilezett hidroxitoluol, stb. Szintén jellegzetes összetevőknek tekinthetők a természetes forrásból származó vagy szintetikus előállított színezékek is.

Különböző sók, például nátrium-klorid és egyéb ízjavító szerek használhatók az élelmiszer, italféleség vagy a szükséges anyagok pótlását biztosító készítmény ízének javítására.

Alkalmazhatók emulgeáló szerek is. Bármilyen élelmiszer minőségű emulgeáló szer alkalmazható. A lecitin előnyös emulgeáló

szer. Az egyéb fogyasztható emulgeáló szerek közé tartoznak a hosszú szénláncú zsírsavak, előnyösen a telített zsírsavak mono- és digliceridjei, és legelőnyösebbek a sztearinsav és a palmitinsav mono- és digliceridjei. Az italkeverékek esetében a propilén-glikol-észterek is jól felhasználhatók.

Zsírok és olajok is hozzáadhatók a találmány szerinti kiegészítőkhöz vagy élelmiszerekhez izletességük fokozása céljából. Mivel a D-vitamin zsírolható, kis mennyiségű zsír használható a D-vitamin oldására. Száraz tejkészítmények is adhatók egy száraz, szintetikus, izesített tej vagy csokoládés tej típusú ital készítésére szolgáló készítménybe.

pH és az italok egyéb összetevői.

A találmány szerinti italok és italkoncentrátumok pH-ja függ a savak tömegarányától, a savak összmenységétől és az elérni kívánt savanyú hatástól. Jellemző módon a pH 2,5 és 6,5 között változhat. Az előnyös szénsavas italok pH-ja 3,0 és 4,5 között van.

Az italféleségek és koncentrátumok gyakran egyéb, kisebb mennyiségű alkotóelemeket is tartalmaznak. Szintén jellegzetes összetevők a színyanyagok, melyek természetes vagy szintetikus eredetűek lehetnek. Az italféleségekben felhasznált tartósítószer és színyanyagok vonatkozásában lásd L.F. Green, Developments in Soft Drinks Technology, Vol. 1 (Applied Science Publishers Ltd. 1978), 185-186. old., amelyet itt referenciaként kezelünk.

Italkészítmények.

A találmány szerinti italkészítmények és koncentrátumok standard italkészítési eljárásokkal állíthatók elő. Figyelembe kell

vennünk azonban azt is, hogy a szénsavas italok előállítására vonatkozó eljárások, amennyiben megfelelően módosítjuk azokat, nem-szénsavas italokhoz is alkalmazhatók. Hasonló módon, bár az alábbi leírás a cukrot tartalmazó italokra vonatkozik, a tápértéket nem képviselő édesítőszereket tartalmazó, diétás italféleségek is előállíthatók ily módon a megfelelő módosítások végrehajtása révén. Az italok közé sorolhatók a száraz italkeverékek — melyeket az ízanyagok, az édesítőszerek és egyéb, tetszés szerinti alkotórészek összekeverésével állíthatunk elő —, továbbá a gyümölcslevek és a hígított gyümölcslevek.

Cukorral édesített, szénsavas italok előállításakor először általában 30 - 70 tömeg%-nyi vizet tartalmazó italkoncentrátumot állítunk elő. Ez az italkoncentrátum jellemzően emulgeált vagy vízőldékony **ízanyagokat**, az emulziót stabilizáló szereket és szükség esetén **valamilyen** tömeget növelő anyagot, valamilyen kívánt színanyagot és alkalmas tartósítószereket tartalmaz. A koncentrátum előállítása után cukor és víz hozzáadásával italszirupot állítunk elő. Ezt az italszirupot azután megfelelő mennyiségű vízzel összekeverjük, az ital végső formában történő előállításakor. A víz és a szirup tömegaránya körülbelül 3 : 1 -től (3 x szirup) körülbelül 5 : 1 -ig (5x szirup) változhat. Szénsavas italok előállítása céljából a szén-dioxidot vagy az italsziruppal összekevert vízbe vagy a már iható, hígított készítménybe vezethetjük a szénsavval dúsítás elérése érdekében. Az ital valamilyen tartályba, például palackba vagy dobozba zárható. Lásd L.F. Green, Developments in Soft Drinks Technology, Vol. 1, (Applied Science Publishers Ltd. 1978) közleményét (amelyet itt referenciaként

kezelünk) a 102 - 107. oldalakon az italok előállításának további részletes leírása vonatkozásában, különös tekintettel a szén-dioxiddal való dúsítás folyamatára.

Az italféleségekben található szén-dioxid mennyisége függ az alkalmazott izrendszerrel, valamint a kívánt szén-dioxid-mennyiségtől. Általában a találmány szerinti szénsavas italok 1,0 és 4,5 térfogatnyi szén-dioxidot tartalmaznak. Az előnyös szénsavas italok 2 és 3,5 térfogatnyi mennyiségű szén-dioxidot tartalmaznak.

A kalciumforrást és a savakat (citromsavat, almasavat, foszforosavat) az előállítási eljárás különböző pontjain alkalmazhatjuk. A kalciumforrást és a savakat előnyösen az eljárás azonos pontján alkalmazzuk, de felhasználásuk különböző fázisokban is történhet. A kalciumforrást és a savakat általában az italkoncentrátum, illetve az italszirup előállításakor alkalmazzuk. A D-vitamint előnyösen azt követően adjuk hozzá, miután a kalcium és a savforrást már belekevertük. A D-vitamin hozzáadása történhet az olajos ízanyagokkal, illetve a tömeget növelő olajokkal együtt.

A száraz italkészítési eljárás során előnyösen összekeverjük a porított kalcium-citrát-malátot és a cukorral vagy a mesterséges édesítőszerekkel, a D-vitaminnal és az ízanyagokkal. Hozzáadhatjuk a színezőanyagokat és a színezett bevonattal ellátott cukrokat. A száraz csokoládés-tejes italok előnyös száraz italkeverékek. Ezek hígítása vízzel vagy tejjel történhet. A tejjel további D-vitamin és kalcium-citrát juttatható be az italba. Egy csokoládés keverék jellegzetes összetétele az alábbi

lehet:

- a) 0 % és 25 % közötti, szilárd halmazállapotú tej, előnyösen 5 % és 20 % közötti nem-zsíros, szilárd halmazállapotú tej;
- b) 0,05 % és 20 % közötti mennyiségű ízanyag, előnyösen kakaó-jellegű;
- c) körülbelül 0,5 % és 85 % közötti mennyiségű édesítőszer, előnyösen szacharóz; és
- d) körülbelül 0,6 % és 0,15 % közötti mennyiségű kalcium-citrát-malát és körülbelül 0,60 és 30 mikrogramm közötti mennyiségű D-vitamin.

Pótlást biztosító készítmények.

A szilárd adagolási formák közé tartoznak a tabletták, a kapszulák, a granulák és a nagyobb tömegű porok. A tabletták tartalmazhatnak előnyös kötőanyagokat, sikosító szereket, oldószereket, szétesést okozó szereket, színanyagokat, ízanyagokat, képlékenységet biztosító szereket, valamint lágyító szereket. A szájon át alkalmazható, folyékony adagolási formák közé tartoznak a vizes oldatok, az emulziók, a szuszpenziók, az oldatok és/vagy a nem-pezső granulákból rekonstruált szuszpenziók, valamint a pezsgő granulákból rekonstruált pezsgő készítmények. Az ilyen folyékony, szájon át alkalmazható adagolási formák tartalmazhatnak például előnyös oldószereket, tartósítószeret, emulgeáló anyagokat, szuszpendáló szereket, oldószereket, édesítőszeret, lágyító szereket, valamint színező és ízanyagokat. Az előnyös folyékony adagolási forma kalcium-citrát-malátot és D-vitamint tartalmaz gyümölcsle-jellegű vagy egyéb típusú italféleségben.

A kalcium-citrát-malát és a D-vitamin terápia együttes beadással is végrehajtható tablettában, folyadék, valamilyen élelmiszer vagy italféleség formájában, vagy külön-külön is alkalmazhatók. Egy D-vitamint tartalmazó tablettá vagy kapszula és egy második — kalcium-citrát-malátot tartalmazó — tablettá könnyen elkészíthető, és lenyelelhető. A D-vitamin együtt adható egy kalcium-citrát-malátot tartalmazó italkészítménnyel.

A gyógyszerészetileg elfogadható vivőanyagok és adalékanyagok olyan speciális példáit, amelyeket a találmány szerinti szájon át adagolható gyógyszerkészítmények előállításakor felhasználhatunk, a 3,903,297 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírás ismerteti, míg a találmány szerinti eljárások szempontjából előnyös adagolási formák előállítására vonatkozó eljárásokat és készítményeket az alábbi közlemények ismertetnek: 7 Modern Pharmaceutics, Chapters 9 and 10 (Banker and Rhodes, Editors, 1979); Lieberman et al., Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets (1981); Ansel, Introduction to Pharmaceutical Dosage Forms, 2nd Edition (1976).

#### Csontépítési módszer.

A találmány értelmében különböző, szájon át alkalmazható, kalcium-citrát-malátot és D-vitamint tartalmazó adagolási formák használhatók. Ilyen adagolási formák lehetnek a kalcium-citrát-malát, D-vitamin biztonságos és hatékony mennyiségét és valamilyen gyógyszerészeti szempontból elfogadható vivőanyagot tartalmazó készítmények. Előnyösen a gyógyszerészeti szempontból elfogadható körülbelül 0,1-től 99-ig, előnyösebben körülbelül 0,1-től és 75-ig terjedő tömegszázalékban van

jelen a készítményben, a készítmény össztömegére számítva. Az egységdózis formák (azaz azok az adagolási formák, amelyek az általános orvosi gyakorlatnak megfelelően egyetlen adagban beadható mennyiségű kalcium-citrát-malátot tartalmaznak) előnyösen körülbelül 100 mg-tól 1000 mg-ig, előnyösebben körülbelül 100 mg-tól és 500 mg-ig, legelőnyösebben pedig körülbelül 200 mg-tól 300 mg-ig terjedő mennyiségű kalciumot tartalmaznak (elemi kalciumra számítva).

Egy-egy személy naponta előnyösen körülbelül 175 mg-tól 2000 mg-ig terjedő mennyiségű kalciumot kap (elemi kalciumra számítva). Előnyösebb a napi 250 mg-tól 1500 mg-ig terjedő mennyiség, a legelőnyösebb pedig a körülbelül 350 mg és 1000 mg közötti kalcium bevitele naponta. Az adagolandó kalcium-citrát-malát meghatározott pontos mennyisége függ az alkalmazandó kalcium-citrát-malát készítmény viszonylagos — tömegszázalékban kifejezett — kalciumtartalmától.

Az ajánlott napi D-vitaminbevétel 200 és 400 nemzetközi egység (NE) között van az életkortól függően. A találmány szerint alkalmazott készítmények egységdózis adagolási mennyiségei 25 NE és 800 NE, illetve 0,6 és 20 mikrogramm között vannak. Egy NE D-vitamin 0,025 mikrogramm.

A találmány sajátos módon eljárást ismertet a csontépítésre emberi és m's állati alanyok esetében, amelynek során az alanynak kalcium-citrát-malát és D-vitamin biztonságos és hatékony mennyiségét adjuk be elegendően hosszú ideig ahhoz, hogy az adott alanynál a tiszta csontszövet gyarapodása meghessen végbe. A találmány értelmében a "csontépítés" a kezelt alany

tiszta csontvesztésének csökkenését, és ezáltal a tiszta csontállomány gyarapodását jelenti. A csontvesztés sebességének lelassulása és a csontképződés sebességének növekedése egyidejűleg megy végbe, miáltal a csontszövet sűrűsége végeredményben változatlan maradhat. A csont tömegének gyarapodása a csontrendszer bármely pontján — beleértve a gerincoszlop, a csípő, a karok vagy a lábak hosszú csöves csontjai területét — vagy pedig az egész csontrendszerben végbemehet. A tiszta csonttömeg előnyösen legalább körülbelül 0,1 %-kal, még előnyösebben legalább körülbelül 1 %-kal növekszik.

A csontvesztés hosszú időn keresztül kumulálódik. Jellemzően a csontvesztés az egész élet során férfiak esetében körülbelül 35 %-os, nőknél pedig 50 %-os. Ily módon, ha az évi 0,5 %-os tiszta csontnövekedés nem is tekinthető különösebben jelentősnek, 10 év alatt ez már 5 %-kal több csontállományt jelent, ahhoz képest, amennyi akkor lenne, ha a csontpusztulás a szokásos ütemben folyna tovább.

Az "adagolás" a találmány értelmében olyan eljárást jelent, melynek során — a szokásos orvosi gyakorlatnak megfelelően — D-vitamin és kalcium-citrát-malát adagolása történik a kezelt alanyoknak oly módon, hogy hatékony legyen a csontépítésben.

Az a fajlagos időszak, mely megfelelően hosszú ahhoz, hogy a tiszta csonttömeg növekedését biztosítsa, számos tényezőtől függően változhat. Ilyen tényezők lehetnek például a következők: az alkalmazott, speciális ásványi anyag-készítmény, az adagolt ásványi anyagok mennyisége, a kezelt egyén életkora és neme, a kezelendő speciális rendellenesség, az (esetleg) egyidejűleg al-

kalmazott egyéb kezelések, a személy általános egészségi állapota (beleértve a fennálló egyéb megbetegedéseket is), a csontvesztés mértéke az adott egyénnél, valamint az illető táplálkozási szokásai. Bár még a kis mennyiségű kalcium-citrát-malát és D-vitamin adagolá révén is létrejöhet csontépítés, a csontállomány tiszta gyarapodása rövidebb alkalmazási időszak folyamán még nem mutatható ki.

A korral összefüggő csontvesztés kezelése céljából a kalcium-citrát-malátot és a D-vitamint legalább 6 hónapig kell adagolni, előnyösen pedig legalább körülbelül 12 hónapon át. Természetesen az ilyenfajta adagolás bármilyen hosszú, meg nem határozott perióduson keresztül is folytatható a jelenlegi orvosi gyakorlatnak megfelelően.

A találmány szerinti módszerek számos olyan rendellenesség kezelése során alkalmazhatók, melyekben a csontépítés kívánatos. Ily módon, előnyösen a találmány szerinti eljárások emberi vagy más állati "alanyának" "szüksége van" a találmány szerinti csontépítési módszerre, ha az alany olyan rendellenességtől szenved, amelyben előnyös lenne a csontképzés fokozódása, illetve a csontfelszívódás mértékének csökkentése a jelenlegi orvosi gyakorlat értelmében. Ilyen rendellenességek például csonttörések, csontállomány csökkenése és a fokozott csontvesztéssel járó kóros állapotok, például az életkorral összefüggő csontpusztulás és a csontritkulás (mind az elsődleges, mind a másodlagos típusú osteoporosis).

A találmány szerinti előnyös eljárás alkalmas az életkorral összefüggő csontvesztés kezelésére.

Az ösztrogén-terápián kívül más terápiák is használhatók a találmány szerinti kalcium és D-vitamin kiegészítővel együtt. Előnyös terápiákat jelent kalcitonin vagy editronát vagy más difoszfónatok és amino-difoszfónatok emberi alanynak való beadása.

Az alábbi példák a gyakorlatban alkalmazható találmány szerinti készítményeket mutatnak be az oltalmi kört semmiképpen sem korlátozó jelleggel.

1. példa:

Körülbelül 240 posztmenopauzában lévő asszonyt kezelünk oly módon, hogy olyan kalcium-citrát-malát tartalmú készítményt adagolunk nekik, amelyben a kalcium : citrát : malát moláris arány körülbelül 6 : 2 : 3. A kalcium-citrát-malátot oly módon állítjuk elő, hogy először feloldunk körülbelül 384,2 gramm citromsavat és körülbelül 402,3 gramm almasavat körülbelül 2 liter vízben. Ezt a citrát/malát oldatot azután keverés közben körülbelül 55°C (131°F) hőmérsékletre melegítjük. Külön edényben körülbelül 600,6 gramm kalcium-karbonátot adunk körülbelül 1,2 liter vízhez, és így keverés közben szuszpenziót hozunk létre.

A citrát/malát-oldatot ezt követően levesszük a hőforrásról, és keverés közben hozzáadjuk a kalcium-karbonát szuszpenziót. A hozzáadás meghatározott sebességgel történik, hogy lassítsuk a szén-dioxid felszabadulási reakcióját. Ezután végül további vízmennyiség — körülbelül 0,4 liter — hozzáadása történik. A reakciókeveréket ezt követően körülbelül 1 - 1,5 órán át keverjük. A reakció lényegében akkor tekinthető teljesnek, amikor az oldat pH-ja körülbelül 4,3-re áll be.

Ily módon kalcium-citrát-malát csapadék keletkezik. Ezután leszűrjük a reakció során megmaradt folyadékmennyiséget. A kalcium-citrát-malátot megszáritjuk — körülbelül 12 órán keresztül, körülbelül 105°C (221°F) hőmérsékleten, miáltal a nedvességtartalmat 1 % alá csökkentjük. A megszáritott terméket ezt követően körülbelül 10 - 20 mesh méretű szitán átszitáljuk, hogy lenyelhető nagyságú tablettákat nyerjünk. Valamennyi tablettára 250 mg-os.

Az alábbi összetételű, lenyelhető, tablettás adagolási formát állítjuk elő:

Összetevő	(tömeg) %
kalcium-citrát-malát <sup>xxx</sup>	99,73
magnézium-sztearát	0,27

<sup>xxx</sup> A moláris kalcium:citrát:malát arány körülbelül 6 : 2 : 3, a fenti példában leírtak alapján készítve.

A tablettás készítményt oly módon állítjuk elő, hogy a porokat alaposan összekeverjük, és a tablettázáshoz egy standard tablettasajtoló berendezést használunk, körülbelül 1104 milligrammos tabletták előállítására céljából. A tablettákat ezt követően bevonnattal látjuk el, serpenyős bevonóedény felhasználásával. A bevonnó oldat körülbelül 11 %-nyi (hidroxi-propil)-metil-cellulózt, körülbelül 2 %-nyi poli(etilén-glikol)-t, körülbelül 3,5 %-nyi színezőanyagot és a szükséges vízmennyiséget tartalmazza.

A nők egyik fele 400 NE D-vitamint tartalmazó kiegészítőt kap, míg a másik felük placebót. A D-vitamin kiegészítő és a placebo 127 mg kalciumot tartalmaz kalcium-foszfát formájában. Minden nő 250 mg kalciumot kapott kalcium-citrát-malát formájában.

A vizsgálat kezdetén és egy év múlva dual Röntgen-abszorpciometriával (dual X-ray absorptiometry) megmérjük a gerincoszlop csontsűrűségét és a átlagos test csontsűrűséget.

Százalékos változás a csontsűrűségben 1 év elteltével.

	Gerinc	Egész test
CCM + placebo	0,15 ± 0,25	-0,08 ± 0,11
CCM + D-vitamin	0,85 ± 0,23	0,03 ± 0,12

A gerincoszlop csontsűrűségében beálló változás statisztikailag jelentékeny, és a csontsűrűség teljes növekedését mutatja. A teljes test csontsűrűsége nem jelentősen eltérő. Bár ez azt jelenti, hogy nem volt gyarapodás a teljes test csontsűrűségében, ez azt is jelenti, hogy a nők csontsűrűsége nem csökkent az év során, ami pedig a posztmenopuzális időszakban levő olyan nőknél várható, akik nem kapnak kalcium kiegészítőket. A CCM/placebo-t kapott pacienseknél szintén nem volt csontvesztés a gerincoszlopban vagy a teljes testben, de nem is volt gyarapodás, ami a D-vitamint kapottaknál észlelhető volt.

**S z a b a d a l m i      i g é n y p o n t o k**

1. Csontok építésére szolgáló ásványi kiegészítő készítmény, azzal jellemezve, hogy

- a) citrát, malát, laktát vagy ezek keveréke formájában (elemi alapra számítva) 100 - 2000 mg kalciumot; és
- b) 0,60 - 30  $\mu$ g D-vitamint — előnyösen biológiailag aktív metabolitjai és prekursorai, az  $1\alpha,25-(OH)_2$ -D-vitamin, a 25-OH-D-vitamin,  $1\alpha$ -OH-D<sub>2</sub>- vagy -D<sub>3</sub>-vitamin vagy a dihidroxi-vegyület analógjai közül választott formában —

tartalmaz.

2. Az 1.igénypont szerinti ásványi kiegészítő, azzal jellemezve, hogy kalcium-citrát-malát formájában (elemi kalciumra számítva) körülbelül 250 - 1500 mg kalciumot és 2,5 - 25  $\mu$ g D-vitamint tartalmaz.

3. A 2.igénypont szerinti ásványi kiegészítő, azzal jellemezve, hogy kalciumot, citrátot és malátot körülbelül 2:1:1-től körülbelül 8:2:1-ig, előnyösen 4:2:3-től 6:2:3-ig terjedő mólarányban tartalmazó kalcium-citrát-malátot és D-vitamint kolekalciferol vagy ergokalciferol formájában tartalmaz.

4. Az 1., 2. vagy 3.igénypont szerinti ásványi kiegészítő, azzal jellemezve, hogy 0,3 - 6 mg ösztrogént tartalmaz.

5. Italkészítmény, azzal jellemezve, hogy

- a) 0,06 tömeg%-tól 0,15 tömeg%-ig terjedő mennyiségű szolubilizált kalciumot, 0,24 tömeg%-tól 1,05 tömeg%-ig terjedő mennyiségű, citromsav és almasav keverékéből álló sav-

komponenst, ahol a kalcium móljainak a citrát móljaihoz és a malát móljaihoz viszonyított tömegaránya a 2 : 1 : 1 -től 8 : 2 : 1 -ig terjedő tartományba esik;

b) az italkészítmény ízjellemezőinek érvényre juttatásához hatásos mennyiségű valamilyen ízesítő komponenst;

c) hatásos mennyiségű édesítő komponenst;

d) beadásonként 0,6  $\mu\text{g}$ -tól 25  $\mu\text{g}$ -ig terjedő mennyiségű D-vitamint tartalmaz.

6. A 4.igénypont szerinti italkészítmény, azzal jellemezve, hogy édesítőként 6 tömeg%-tól 14 tömeg%-ig terjedő mennyiségű cukrot, előnyösen magas fruktóztartalmú kukorica-szirupot tartalmaz.

7. A 4.igénypont szerinti italkészítmény, azzal jellemezve, hogy édesítőként valamilyen alacsony energiatartalmú édesítőt tartalmaz.

8. A 6. vagy 7.igénypont szerinti italkészítmény, azzal jellemezve, hogy ízesítőként 10%-tól 100%-ig terjedő mennyiségű gyümölcslet tartalmaz.

9. A 4.igénypont szerinti italkészítmény, azzal jellemezve, hogy fogyasztásra kész italkészítmények készítésére szolgáló koncentrátumként

a) 0,15 tömeg%-tól 0,5 tömeg%-ig terjedő mennyiségű kalciumot és 0,5 tömeg%-tól 3,5 tömeg%-ig terjedő mennyiségű citromsavat és almasavat, ahol a kalcium : citrát : malát tömegarány 2 : 1 : 1-től 8 : 1 : 1-ig terjed;

b) 0,6 - 20  $\mu\text{g}$  D-vitamint;

c) a fogyasztásra kész italkészítmény ízjellemezőinek ér-

vényre juttatásához hatásos mennyiségben gyümölcs-jellegű ízanyagból, növényi ízanyagból vagy ezek keverékéből álló ízanyagot tartalmazó valamilyen ízesítő komponenst; és

d) 30 tömeg%-tól 70 tömeg%-ig terjedő mennyiségű cukrot tartalmaz.

10. A 9.igénypont szerinti italkészítmény, azzal jellemezve, hogy száraz keverékként

- a) 0%-tól 25%-ig terjedő mennyiségű szilárd tejet;
- b) 0,05%-tól 20%-ig terjedő mennyiségű ízesítőt;
- c) 0,5%-tól 85%-ig terjedő mennyiségű édesítőt; és
- d) 0,6%-tól 0,15%-ig terjedő mennyiségű kalcium-citrát-malátot — amelyben a kalcium : citrát : malát arány 4 : 2 : 3-tól 6 : 2 : 3-ig terjed — tartalmaz.

A meghatalmazott

*Beliczay László*  
 szabványügyi ügyvivő  
 az S.E.G. & L. Élelmiszer Nemzetközeli  
 Szervezet Magyarországi Irodájában  
 H-1061 Budapest, Dózsa György u. 10.  
 Telefon: 153-0753, Fax: 153-0664

*Rajz nélkül*  
 1994. 05. 19.  
 Üllői Állami Állami