

UŽITNÝ VZOR

(11) Číslo dokumentu:

33 526

(13) Druh dokumentu: **U1**

(51) Int. Cl.:

A23L 33/I2 (2016.01)
A23L 33/I7 (2016.01)
A23L 33/25 (2016.01)
A61K 9/48 (2006.01)

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(21) Číslo přihlášky: **2019-36585**
(22) Přihlášeno: **03.09.2019**
(47) Zapsáno: **17.12.2019**

(73) Majitel:
K2Pharm, s.r.o., Opava, CZ
Výzkumný ústav organických syntéz a.s., Rybitví,
CZ

(72) Původce:
PharmDr. Milan Krajíček, Chvalíkovice, CZ
RNDr. Eliška Čechová, Ph.D., Krnov, Pod
Bezručovým vrchem, CZ
RNDr. Milan Stuchlík, Opava, Předměstí, CZ
Mgr. Lenka Jendryková, Ostrava, CZ
Dr. Ing. Zora Nývltová, Pardubice, Bílé Předměstí,
CZ
Jan Špirka, Kopřivnice, CZ
Lucie Šimíková, Vítkov, CZ
Patrik Stuchlík, Koběřice, CZ
Mgr. Karolína Štochlová, Lázně Bohdaneč, CZ

(74) Zástupce:
INPARTNERS GROUP, Ing. Leopold Dadej,
patentový zástupce, Na Valtické 339/6, 691 41
Břeclav 4
INPARTNERS GROUP, Ing. Leopold Dadej,
patentový zástupce, Na Valtické 339/6, 691 41
Břeclav 4

(54) Název užitého vzoru:
**Doplňěk stravy pro příznivé ovlivnění
lidského střevního mikrobiomu**

CZ 33526 U1

Doplňěk stravy pro příznivé ovlivnění lidského střevního mikrobiomu

Oblast techniky

5

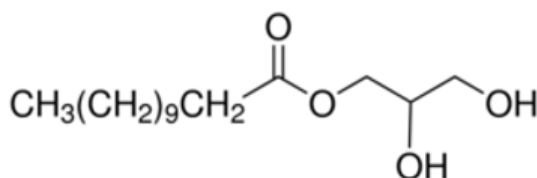
Technické řešení se týká oblasti doplňků stravy ve formě tobolek s obsahem biodostupné samoemulgující formy monolaurinu v kombinaci s neionogenními emulgátory, které mají antimikrobiální, antivirotické, imunostimulační a protizánětlivé účinky pro příznivé ovlivnění lidského střevního mikrobiomu.

10

Dosavadní stav techniky

Střevní mikrobiom má esenciální vliv na celkové zdraví člověka, jeho dysbalance hraje roli při vzniku mnoha onemocnění. Je tedy důležité udržovat optimální složení střevní mikroflóry. Při modulaci střevních bakterií mají příznivou roli například monoacylglyceroly středně dlouhých mastných kyselin, u nichž byly prokázány antimikrobiální a imunomodulační vlastnosti. Oproti antibiotikům jsou jejich výhodou nespecifické mechanismy působení, které znesnadňují vývoj mikrobiální rezistence. Nejvyšší aktivitu z této skupiny látek má glycerol monolaurát $C_{15}H_{30}O_4$ (monolaurin, E kód 471) se strukturálním vzorcem I

20



(I)

který se přirozeně vyskytuje v kokosovém oleji, a je běžně používán v široké škále potravinářských přípravků. Monolaurin působí proti grampozitivním bakteriím inkorporací do buněčné membrány bakterií a jejich následnou destrukcí. Zastavuje produkci většiny stafylokokových toxinů a dalších proteinů na úrovni bakteriální DNA a blokuje také produkci β -laktamáz, které jsou zodpovědné za rezistenci na peniciliny nebo cefalosporiny s rozšířeným spektrem. Bylo také prokázáno, že monolaurin je účinnější vůči patogenním bakteriím, např. Salmonelle než probiotikum Lactobacillus. Jeho účinek se značně zvyšuje v přítomnosti dalších sloučenin, jako je např. EDTA, a organických kyselin.

25

30

Přítomnost monolaurinu v doplňcích stravy je popsána např. v patentu US 9216203 B1, v němž je popsán přírodní doplněk stravy s antibiotickým účinkem obsahující česnek, cibuli, kořen ředkvičky, kayenský pepř, zázvor, organický nefiltrovaný jablečný ocet, nefiltrovaný med, skořici, echinaceu a monolaurin.

35

V dalším přípravku podle patentu US 20070116778 A1 je popsán doplněk stravy s obsahem monolaurinu, oleuropeinu, IP6, β -1,3-glukanu, colostru, MSM, phycalcium phytatu, α -lipoové kyseliny, N-acetyl-cysteinu, echinacei, zinku, DMG, glutathionu a dalších látek jako přírodní antibiotikum a antivirotikum.

40

V těchto dostupných formulacích je přítom uveden „nativní“ monolaurin bez ohledu na jeho malou rozpustnost ve vodě, která snižuje jeho biodostupnost.

45

Jedním z možných řešení pro zvýšení biodostupnosti je tvorba samoemulgující formy monolaurinu s použitím neionogenních emulgátorů s vysokou hodnotou hydrofilně-lipofilní rovnováhy HLB ve formě monoesterů kyseliny laurové s hexaglyceroly až dekaglyceroly (E kód 475) a/nebo monoesterů kyseliny laurové se sacharózou (E kód 473). Výhodou těchto

emulgátorů je rovněž jejich prokázaná antimikrobiální aktivita. Zvýšení antimikrobiální účinnosti mikroemulzní formy je popsáno například v publikaci *Fu et al, Jour of Food Proc Engineering 2009*. Samoemulgující forma monolaurinu vede k žádoucímu snížení jeho koncentrace ve formulacích a/nebo ke snížení počtu podaných denních dávek.

5

Aby nebylo nutno používat koncentrace emulgátorů nad koncentracemi povolenými, ukázalo se žádoucím hydrofilizovat formulace přidavkem alkoholických cukrů s vhodnou teplotou tání, tedy do 125 °C, do tuhých roztoků připravovaných společným ohřevem nad teplotu tání složky s nejvyšším bodem tání, následovaným ochlazením homogenní taveniny na polotuhou konzistenci a její tavnou granulací.

10

Příprava samoemulgující formy monolaurinu s alkoholickými cukry jako součást doplňku stravy nebyla dosud publikována.

15

Alkoholické cukry vhodné jako přídavek pro hydrofilizaci formulace samoemulgující formy monolaurinu s použitím neionogenních emulgátorů a jejich fyzikálně-chemické parametry jsou představeny v níže uvedené tabulce.

Tabulka

20

	Erythritol	Xylitol	Sorbitol	Laktitol
Počet uhlíků	4	5	6	12
Molekulová hmotnost	122	152	182	344
Teplota tání [°C]	121	94	97	122
Teplota skelného přechodu [°C]	-42	-22	-5	30
Rozpouštěcí teplo [cal/g]	-43	-36.5	-26	-13.9
Stabilita při ohřevu [°C]	>160	>160	>160	>160
Acido alkalická stabilita [pH]	2-10	2-10	2-10	>3
Viskozita	Velmi nízká	Velmi nízká	Střední	Velmi nízká
Hygroskopicitá	Velmi nízká	Vysoká	Střední	Střední
Vodorozpustnost [% v/v při 25°]	37	64	70	57

Doplňky stravy obsahující biodostupnější samoemulgující formu monolaurinu s přítomnými emulgátory nebyly dosud publikovány.

25

Podstata technického řešení

Cílem tohoto technického řešení je formulace doplňku stravy ve formě dvoudílných tvrdých tobolek s vyšší antimikrobiální účinností a biodostupností monolaurinu díky jejich úpravě na samoemulgující formy.

30

Doplňky stravy pro pozitivní ovlivnění lidského střevního mikrobiomu ve formě tvrdých dvoudílných tobolek podle tohoto technického řešení, jehož podstata spočívá v tom, že tobolečky

obsahují samoemulgující náplň tvořenou 83,5 až 85 % hmotn. monolaurinu jako aktivní složky náplně, 4,5 až 5,5 % hmotn. hydrofilních emulgátorů, 9,5 až 10,5 % hmotn. kosolventů tuhých roztoků a 0,4 až 0,6 % hmotn. látek ovlivňujících pH, přičemž hydrofilními emulgátory jsou laurát sacharózy a/nebo hexaglyceryl laurát a/nebo dekahlyceryl laurát, kosolventy tuhých roztoků jsou alkoholy s teplotou tání do 125 °C, s výhodou erythritol, xylitol, sorbitol a/nebo laktitol, excipienty ovlivňujícími aktuální pH disperzí vzniklých spontánně při styku s tělními tekutinami v místě jejich uvolnění z tobolky jsou výhodně kyselina laurová, kyselina aminooctová, kyselina L-mléčná, L-lysin, L-arginin, estery kyseliny octové a/nebo citronové s mono- a diglyceridy mastných kyselin (E kód 472), přičemž samoemulgující náplň je uložena v tvrdých dvoudílných tobolkách s objemem spodního dílu tobolky od 0,5 ml do 0,9 ml, upravitelných na tobolky s prodlouženým uvolňováním obdukcí jejich povrchu acidorezistentním potahem na bázi neutrálních methyl akrylátových kopolymerů (E kód 1206) nebo na tobolky se zpožděným uvolňováním obdukcí jejich povrchu anionogenními methyl akrylátovými a methyl-methakrylátovými kopolymery v množství 3 až 6 % hmotn. z hmotnosti prázdné tvrdé tobolky.

Samotná samoemulgující náplň tobolky je pak připravena metodou tuhého roztoku a tavnou granulací, kdy pro přípravu 5 kg této směsi je použito 4175 až 4250 g monolaurinu, 225 až 275 g laurátu sacharózy a/nebo hexaglyceryl laurátu a/nebo dekahlyceryl laurátu, 475 až 525 g látky snižující bod tání směsi jako je erythritol, sorbitol, xylitol, laktitol, 20 až 30 g okyselující látky zvyšující aktivitu monolaurinu jako je kyselina laurová, kyselina aminooctová, kyselina mléčná, L-lysin, L-arginin, estery kyseliny octové a/nebo citronové s mono- a/nebo diglyceridy mastných kyselin (E kód 472).

Dvoudílné tobolky z hydroxypropyl methyl celulozy (HPMC), pullulanu či želatiny nebo tobolky s prodlouženým uvolňováním potažené acidorezistentním potahem na bázi neutrálních methyl akrylátových kopolymerů (E kód 1206) nebo ve variantě se zpožděným uvolňováním potažené anionogenními methyl akrylátovými a methyl-methakrylovými kopolymery (E kód 1206) jsou velikosti 1 až 00.

U připravených tobolek velikosti 0 a 00 byla hodnocena hmotnostní variabilita a obsah monolaurinu metodou plynové chromatografie s plamenoionizační detekcí.

Hodnocení variability hmotnosti a obsahu aktivní látky u tobolek velikosti 0 je uvedeno v tabulce 1a. Hodnocení variability hmotnosti a obsahu aktivní látky u tobolek velikosti 00 je uvedeno v tabulce 1b. Chromatogram stanovení monolaurinu v tabletě včetně podmínek stanovení je pak uveden na Obr. 1.

Doplňky stravy pro pozitivní ovlivnění lidského střevního mikrobiomu ve formě tvrdých dvoudílných tobolek podle tohoto technického řešení dosahují vyšší antimikrobiální účinnosti a biodostupnosti monolaurinu.

Tabulka 1a

Hodnocení variability hmotnosti a obsahu aktivní látky u tobolek velikosti 0

45

Tobolka	Hmotnost obsahu tobolky, mg	Obsah monolaurinu, mg	% monolaurinu v tobolce
1	428,1	325,8	76,1
2	421,0	315,7	75,0
3	408,4	311,8	76,4
4	406,0	305,5	75,3
5	390,0	302,5	77,6

6	406,1	315,4	78,3
7	402,6	306,7	76,2
8	433,3	335,4	77,4
9	414,8	313,5	75,6
10	391,5	300,3	76,7
Průměr	409,9	313,2	76,4
SD	14,5	10,8	1,1
RSD, %	3,5	3,4	1,4

Tabulka 1b

Hodnocení variability hmotnosti a obsahu aktivní látky u tobolek velikosti 00

5

Tobolka	Hmotnost obsahu tobolek, mg	Obsah monolaurinu, mg	% monolaurinu v tobolce
1	595,2	457,4	76,8
2	616,3	468,7	76,1
3	652,9	494,0	75,7
4	671,9	517,5	77,0
5	641,1	534,3	83,3
6	660,0	504,8	76,5
7	629,6	482,4	76,6
8	628,3	480,3	76,4
9	644,5	495,5	76,9
10	653,1	506,8	77,6
Průměr	639,3	494,2	77,3
SD	22,6	23,0	2,2
RSD, %	3,5	4,7	2,8

Objasnění výkresů

- 10 Na Obr. 1 je zobrazen chromatogram stanovení monolaurinu v tobolce doplňku stravy podle tohoto technického řešení s retenčním časem $R_t = 8$ minut.

- 15 Analýza byla provedena plynovou chromatografií s plamenoionizační detekcí na přístroji Shimadzu GC 2010Plus na kapilární koloně SLB-5MS délky 10 m, průměru 0,1 mm, tloušťce filmu 0,1 μm za použití nosného plynu helia. Vzorek byl navážen do 100 ml odměrné baňky, doplněn dichlormetanem, ponechán dvacet minut na ultrazvuku, doplněn na příslušný objem a před vlastní analýzou zfiltrován. Pro kvantifikaci byla použita metoda vnějšího standardu na lineární kalibraci standardní látky.

Příklady uskutečnění technického řešení

Příklad 1

- 5 Doplněk stravy s monolaurinem, dekaglyceryl laurátem, erythritolem v tobolkách z hydroxypropyl methyl celulózy (HPMC) velikosti 0. Složení samoemulgující náplně tobolky je uvedeno v Tabulce 2.

Tabulka 2

10

Složení samoemulgující náplně v hmotnostních %

monolaurin	84,5
dekaglyceryl laurát	5,0
erythritol	10,0
kyselina aminooctová	0,25
kyselina mléčná	0,25

- 15 Samoemulgující náplň tobolky je připravenou metodou tuhého roztoku a tavnou granulací, kdy pro přípravu 5 kg směsi je použito 4225 g monolaurinu (MONOMULS[®] L 12), 250 g dekaglyceryl laurátu, 500 g erythritolu, 12,5 g kyseliny aminooctové (GLYCIN DSL Food) a 12,5 g L(+)-kyseliny mléčné 60 % (PURAC[®] powder).

- 20 Náplň je připravována ve dvou krocích – jako a. tuhý roztok a b. směs prášků. Pro přípravu tuhého roztoku se naváží 1725 g monolaurinu, 500 g erythritolu a 250 g dekaglyceryl laurátu, které se následně promísí v kuchyňském robotu KENWOOD CHEF XL a ke směsi se dodá za míchání navážka monolaurinu. Homogenní směs se umístí na smaltované pánve a roztaví se při 105 °C v elektricky vyhřívané pečicí troubě s horním i spodním ohřevem, kapalina se rovnoměrně rozetře po celé ploše a nechá se vychladnout na pokojovou teplotu. Kusy taveniny se 25 pomelou v kladívkovém mlýně osazeném sítím o délce strany oka 1,4 mm na prášek vhodného zrnění směsi a vpraví se do polyethylénového sáčku jako první polotovar pro náplň dvoudílných tobolek

- 30 Pro b. směs prášku se do homogenizátoru typu rotující krychle o objemu 5 litrů se vloží prosítovaná násada 2500 g glyceryl laurátu přes síto o délce strany oka 2 mm a vpraví se k němu 12,5 g kyseliny aminooctové a 12,5 g práškové kyseliny mléčné předem promísené v uzavíratelném polyethylénového sáčku. Po 5 min homogenizaci se obsah krychle vpraví do polyethylénového sáčku jako druhý polotovar pro náplň dvoudílných tobolek.

- 35 Navážky obou polotovarů se upraví podle hmotností získaných výtěžků tak, aby odpovídaly poměru 49,5 % tuhý roztok: 50,5 % směs prášků a homogenizují se po dobu 5 minut. Samoemulgující náplň tobolek se plní na plničkách do HPMC tobolek velikosti „0“ v množství 430 mg.

40 Příklad 2

Doplněk stravy s monolaurinem, lauryl sacharátem, sorbitolem v tobolkách s acidorezistentním potahem velikosti 00. Složení samoemulgující náplně tobolky je uvedeno v Tabulce 3.

45 Tabulka 3

Složení samoemulgující náplně v hmotnostních %

monolaurin	84,5
------------	------

lauryl sacharát	5,0
sorbitol	10,0
kyselina aminooctová	0,25
L-lysin	0,25

Samoemulgující náplň tobolky je připravenou metodou tuhého roztoku a tavnou granulací, kdy pro přípravu 5 kg směsi je použito 4225 g monolaurinu (MONOMULS[®] L 12), 250 g lauryl sacharátu, 500 g sorbitolu, 12,5 g kyseliny aminooctové (GLYCIN DSL Food) a 12,5 g L-lysinu.

5

Náplň je připravována ve dvou krocích – jako a. tuhý roztok a b. směs prášků. Pro přípravu tuhého roztoku se naváží 1725 g monolaurinu, 500 g erythritolu a 250 g lauryl sacharátu, které se následně promísí v kuchyňském robotu KENWOOD CHEF XL a ke směsi se dodá za míchání navážka monolaurinu. Homogenní směs se umístí na smaltované pánve a roztaví se při 105 °C v elektricky vyhřívané pečící troubě s horním i spodním ohřevem, kapalina se rovnoměrně rozetře po celé ploše a nechá se vychladnout na pokojovou teplotu. Kusy taveniny se pomelou v kladívkovém mlýně osazeném sítím o délce strany oka 1,4 mm na prášek vhodného zrnění směsi a vpraví se do polyethylenového sáčku jako první polotovar pro náplň dvoudílných tobolek.

15

Pro b. směs prášku se do homogenzátoru typu rotující krychle o objemu 5 litrů se vloží prosítovaná násada 2500 g glyceryl laurátu přes síto o délce strany oka 2 mm a vpraví se k němu 12,5 g kyseliny aminooctové a 12,5 g práškové kyseliny mléčné předem promísené v uzavíratelném polyethylenového sáčku. Po 5 min homogenizaci se obsah krychle vpraví do polyethylenového sáčku jako druhý polotovar pro náplň dvoudílných tobolek.

20

Navážky obou polotovarů se upraví podle hmotností získaných výtěžků tak, aby odpovídaly poměru 49,5 % tuhý roztok: 50,5 % směs prášků a homogenizují se po dobu 5 minut. Samoemulgující náplň tobolek se plní na plničce IMA v množství 645 mg do tobolek velikosti „00“ s acidorezistentním potahem.

25

Průmyslová využitelnost

Doplňek stravy podle tohoto technického řešení lze využít pro pozitivní ovlivnění střevního mikrobiomu díky přírodnímu antimikrobiálnímu, antivirotickému a imunostimulačnímu působení biodostupné samoemulgující formy monolaurinu v kombinaci s antimikrobiálně působícími emulgátory.

35

NÁROKY NA OCHRANU

1. Doplnky stravy pro pozitivní ovlivnění střevního mikrobiomu ve formě tvrdých dvoudílných tobolek, **vyznačující se tím**, že obsahují samoemulgující náplň s 83,5 až 85 % hmotn.

40

monolaurinu jako aktivní složky, 4,5 až 5,5 % hmotn. hydrofilních emulgátorů 9,5 až 10,5 % hmotn. jako kosolventů tuhých roztoků a 0,4 až 0,6 % hmotn. excipientů ovlivňujících pH disperzí vzniklých spontánně při styku s tělními tekutinami v místě jejich uvolnění z tobolky.

45

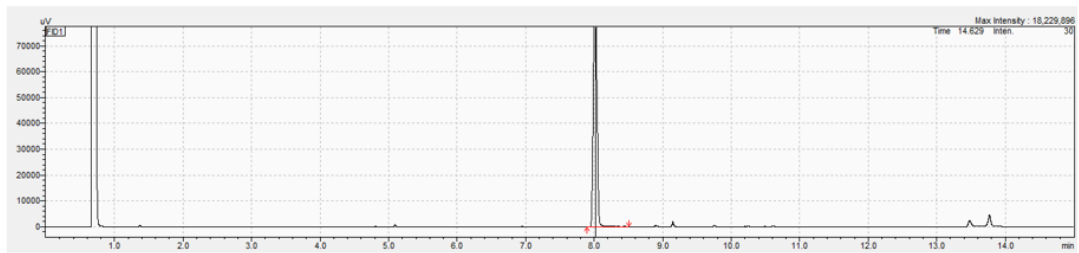
2. Doplnky stravy podle nároku 1, **vyznačující se tím**, že hydrofilní emulgátory jsou laurát sacharózy a/nebo hexaglyceryl laurát a/nebo dekglyceryl laurát.

3. Doplnky stravy podle nároku 1, **vyznačující se tím**, že kosolventy tuhých roztoků jsou alkoholy s teplotou tání do 125 °C.

4. Doplnky stravy podle nároku 3, **vyznačující se tím**, že alkoholy s teplotou tání do 125 °C jsou erythritol a/nebo xylitol a/nebo sorbitol a/nebo laktitol.
5. Doplnky stravy podle nároku 1, **vyznačující se tím**, že excipienty ovlivňujícími aktuální pH disperzí vzniklých spontánně při styku s tělními tekutinami v místě jejich uvolnění z tobolky jsou kyselina laurová nebo kyselina aminooctová nebo kyselina L-mléčná nebo L-lysin nebo L-arginin nebo estery kyseliny octové a/nebo citronové s mono- a diglyceridy mastných kyselin – E kód 472.
6. Doplnky stravy podle nároku 1, **vyznačující se tím**, že samoemulgující náplň je uložena v tvrdých dvoudílných tobolkách s objemem spodního dílu tobolky od 0,5 do 0,9 ml.
7. Doplnky stravy podle nároků 1 a 6, **vyznačující se tím**, že tvrdé dvoudílné tobolky jsou tobolky s prodlouženým uvolňováním s povrchem opatřeným acidorezistentním potahem na bázi neutrálních methyl akrylátových kopolymerů – E kód 1206, nebo tobolky se zpožděným uvolňováním s povrchem opatřeným anionogenními methylakrylátovými a/nebo methylmethakrylátovými kopolymery v množství 3 až 6 % hmotn. z hmotnosti prázdné tvrdé dvoudílné tobolky.

1
10
15
20

1 výkres



Obr. 1