

# PATENTOVÝ SPIS

(11) Číslo dokumentu:

## 306 733

(13) Druh dokumentu: **B6**

(51) Int. Cl.:

*A61K 36/45* (2006.01)  
*A61K 36/889* (2006.01)  
*A61K 31/7048* (2006.01)  
*A61K 31/56* (2006.01)  
*A23L 1/30* (2006.01)  
*A61P 13/08* (2006.01)

(19)  
ČESKÁ  
REPUBLIKA



ÚŘAD  
PRŮMYSLového  
VLASTNICTVÍ

(21) Číslo přihlášky: **2014-580**  
 (22) Přihlášeno: **27.08.2014**  
 (40) Zveřejněno: **09.03.2016**  
**(Věstník č. 10/2016)**  
 (47) Uděleno: **19.04.2017**  
 (24) Oznámení o udělení ve věstníku: **31.05.2017**  
**(Věstník č. 22/2017)**

(56) Relevantní dokumenty:

A.D.Forester: "Quercetin and prostate cancer: a case-control study" OHSU Digital Commons, 2008 Scholar Archive. Paper 584; (E.Kassi et.al: "Ursolic acid, a naturally occurring triterpenoid, demonstrates anticancer activity on human prostate cancer cells" J.Cancer Res Clin Oncol 133, 493-500 (2007); (L.M.Knowles et. al.: "Flavonoids Suppress Androgen-Independent Human Prostate Tumor Proliferation" Nutrition and Cancer 38 (1) 116-122 (2000); (K. Hostanska et.al.: Apoptosis inducing activity of an extract from saw palmeto (*Serenoa repens*) berries toward human cancer cells" Planta Med 2006, 72-P\_277; C.C.Neto: "Cranberry and blueberry: Evidence for protective effects against cancer and vascular diseases" Mol. Nutr. Food Res. (51) 652-664 (2007); A. Vidlář: "Účinky kombinace silymarinu - selenu a plodu *Vaccinium macrocarpon* na zdraví prostaty" LF UPOL Olomouc 2011; M.A.MacLean et. al.: "North American cranberry (*Vaccinium macrocarpon*) stimulates apoptotic pathways in DU145 human prostate cancer cells in vitro" Nutrition and Cancer 63 (1) 109-120 (2011).  
 US 2006/0088610 A1; US 6 599 540 B1; EP 2 431 740 A1.

(73) Majitel patentu:

WALMARK, a.s., Třinec, CZ

(72) Původce:

prof. MUDr. Vilím Šimánek, DrSc., Olomouc, CZ  
 doc. MUDr. Vladimír Študent, Ph.D., Olomouc, CZ  
 doc. RNDr. Jitka Vostálová, Ph.D., Kožušany -  
 Tážaly, CZ  
 MUDr. Aleš Vidlář, Olomouc, CZ  
 MUDr. Milan Král, Ph.D., Olomouc, CZ  
 prof. RNDr. Jitka Ulrichová, CSc., Olomouc, CZ  
 RNDr. Jan Bouchal, Ph.D., Olomouc, CZ  
 prof. MUDr. Zdeněk Kolář, CSc., Prostějov, CZ  
 Ing. Richard Reichenbach, Český Těšín, CZ  
 Ing. Roman Kantor, Bystřice, CZ

(74) Zástupce:

Ing. Petr Soukup, Videňská 8, 772 00 Olomouc

(54) Název vynálezu:

**Doplňěk stravy na bázi klikvy velkoplodé  
 pro použití k oddálení biochemického  
 návratu karcinomu prostaty**

(57) Anotace:

Doplňěk stravy na bázi klikvy velkoplodé pro použití k oddálení biochemického návratu karcinomu prostaty, jehož podstata spočívá v tom, že jako účinnou složku obsahuje směs 50 až 95 % hmotn. lyofilizovaného práškovitého plodu klikvy velkoplodé (*Vaccinium macrocarpon* Aiton) a 5 až 50 % hmotn. látky tvořené isokvercetinem nebo rutinem nebo kyselinou ursolovou nebo extraktem z plodů serenoj plazivé (*Serenoa repens*) nebo komplexem sójových isoflavonů.

CZ 306733 B6

## Doplňek stravy na bázi klikvy velkoplodé pro použití k oddálení biochemického návratu karcinomu prostaty

### 5 Oblast techniky

Vynález se týká složení doplňku stravy na bázi klikvy velkoplodé (*Vaccinium macrocarpon* Aiton), tzv. "americké brusinky", určené pro použití k oddálení biochemického návratu karcinomu prostaty po radikální prostatektomii nebo radioterapii.

10

### Dosavadní stav techniky

Karcinom prostaty je v současné době jedním z vážných onemocnění zasahujících muže ve věku od čtvrtého decennia. U mužů žijících v Evropě a Severní Americe je nejrozšířenějším nádorovým onemocněním a druhou nejčastější příčinou smrti spojenou s onkologickými chorobami (Ferlay J., Steliarova-Foucher E., Lortet-Tieulent J., Rosso S., Coebergh JWW., Comber H., Forman D., Bray F. *Cancer incidence and mortality patterns in Europe: Estimates for 40 countries in 2012. Eur J Cancer* 2013; 49:1374–1403.). Na vzniku nádoru prostaty se podílí řada faktorů, z nichž jsou již některé známy. Vedle vrozené dispozice a biologického věku má důležitou roli životní styl jedince, složení jeho stravy, životní prostředí a chronická prostatitida, zánětlivé onemocnění prostaty (Wang Z., Fan J., Liu M., Yeung Si., Chang A., Chow MSS., Pon D., Huang Y.) *Nutraceuticals for prostate cancer chemoprevention: from molecular mechanism to clinical application. Expert Opin Investig Drugs* 2013; 22(12): 1613–1626.). Pro pacienta v rizikovém věku má význam aktivní dohled na zdraví prostaty a včasná detekce výskytu nádorových buněk v tkáni prostaty. U klinicky diagnostikovaného nádoru prostaty jsou voleny tři možné terapeutické postupy, a to radikální prostatektomie, zevní radioterapie a brachyterapie, které mohou být použity také v kombinaci s léky s účinky na inhibici exprese androgenních genů, tzv. androgenní deprivaci (Mohler JL., Kantoff PW., Armstrong AJ., Bahnson RR., Cohen M., D'Amico AV., Eastham JA., Enke CA., Farrington TA., Higano CS., Horwitz EM., Kane CJ., Kawachi MH., Kuettel M., Kužel TM., Lee RJ., Malcolm AW., Miller D., Plimack ER., Pow-Sang JM., Raben D., Richey S., Roach M 3rd., Rohren E., Rosenfeld S., Schaeffer E., Small EJ., Sonpavde G., Srinivas S., Stein C., Strome SA., Tward J., Sheard DA., Ho M. *Prostate cancer, version 2.2014. J Natl Compr Canc Netw.* 2014;12(5):686–718.). Pro včasnou detekci karcinomu prostaty je využíváno několik různých markerů, které indikují zvýšenou expresi androgenních genů, resp. aktivaci androgenního receptoru (Kim J., Coetzee GA. *Prostate specific antigene regulation by androgen receptor. J Cellul Biochem.* 2004; 93:233–241.). Nejvíce známým robustním markerem je specifický antigen prostaty (PSA). Je stanovován v séru jako volný nebo vázaný PSA. Funkčně patří do skupiny proteáz a jeho fyziologická funkce je hydrolýza seminálních proteinů. Jeho koncentrace v krvi se zvětšuje u nezhoubné hyperplazie prostaty (BPH) a často u nádorového onemocnění prostaty. Nádorové buňky v tkáni prostaty lze diagnostikovat řadou dalších biomarkerů ve tkáni, krvi a moči. Diagnosticky cenné jsou: antigen-3 rakoviny prostaty (PCA3), TMPRSS2-ERG fúzní gen, beta-mikrosemínoprotein (MSMB), alfa-methylacyl-CoA-racemáza (AMACR) a další (Vaarala M., Hirvikoski P., Kauppila S., Paavonen TK. *Identification of androgen-regulated genes in human prostate. Mol Med Rep.* 2012; 6:466–472.; Truong M., Yang B., Jarrard D. *Towards the detection of prostate cancer in urine: A critical analysis. J. Urol.* 2013; 189(2):422–429.). Rozhodující pro stanovení onkologického nálezu je morfologické vyhodnocení tkáně prostaty po biopsii označované jako Gleasonovo skóre.

U pacienta po radikální prostatektomii nebo radioterapii velikost hodnoty PSA  $\geq 0,2$  ng.ml<sup>-1</sup> v krvi a doba jejího nárůstu na dvojnásobek jsou indikátorem výskytu prostatických nádorových buněk v organismu a jejich proliferace (Antonarakis ES., Feng Z., Trock BJ., Humphreys EB., Carducci MA., Partin AW., Walsh PC., Eisenberger MA. *The natural history of metastatic progression in men with prostate-specific antigen recurrence after radical prostatectomy: long-term follow-up. BJU Int.* 2011; 109:32–39.). K biochemickému návratu rakoviny prostaty dochází u

55

40 % pacientů a medián vzniku metastáz je v rozmezí 5 až 8 let. Příčinou tvorby PSA je reaktiva-  
ce androgenního receptoru a exprese androgeny regulovaných genů nádoru prostaty. Klinicky  
bylo prokázáno, že na oddálení biochemické recidivy rakoviny prostaty mají vliv některé sekun-  
dární metabolity v extraktech z různých druhů ovoce, zeleniny nebo léčivých rostlin, které snižují  
5 hodnotu celkového PSA a inhibují aktivitu androgenního receptoru. Klinicky byla s pozitivním  
výsledkem testována kombinace komplexních extraktů z plodů *Punica granátum* (granátové jabl-  
ko), listů zeleného čaje (*Camelia sinensis*), oddenků kurkumovníku dlouhého (*Curcuma longa*),  
sójové bílkoviny a extraktu z brokolice (*Brassica oleracea*) (Thomas R., Williams M., Sharma H.,  
Chaudry A., Beilamy P. *A double-blind, placebo-controlled randomised trial evaluating the*  
10 *effect of a polyphenol-rich whole food supplement on PSA progression in men with prostate can-*  
*cer-the UK NCRN Pomi-T study. Prostate Cancer Prost Dis.* 2014; 17:180–186.).

Klikva velkoplodá (*Vaccinium macrocarpon* Aiton) nazývaná také "americká brusinka" se vysky-  
tuje převážně v chladnějších oblastech severní polokoule s největším rozšířením v Severní Ame-  
15 rice. V tradiční medicíně severoamerických indiánů byly plody klikvy velkoplodé po staletí vyu-  
žívány k prevenci a léčbě infekcí dolních cest močových. Lékařský výzkum účinku obsahových  
látek plodu klikvy velkoplodé je převážně zaměřen na jejich použití k ochraně před opakovanými  
mikrobiálními infekcemi dolních cest močových. Tato aplikace je popsána pro extrakt ze šťávy  
plodu (Sanoner P., Bochar V., Charissou L., Lastique B., Jacob M., Thomas P. *Cranberry ex-*  
20 *tract of use in the treatment and prevention urinary infections. WO 2013/182702 A1*), pro kombi-  
naci práškovitého plodu *Vaccinium macrocarpon* a/nebo šťávy z jeho plodu s omega-3 kyseli-  
namí (Reichenbach R., Šimánek V., Študent V., Ulrichová J., Valentová K., Vidlář A., Vostálová  
J. *Doplňek stravy s účinkem na bakteriální infekce dolních cest močových.* 2011; CZ 21886 U1),  
pro kombinaci práškovitého plodu *Vaccinium macrocarpon* a/nebo šťávy z jeho plodu s vitamí-  
25 nem D<sub>2</sub>/D<sub>3</sub> (Reichenbach R., Šimánek V., Ulrichová J. *Doplňek stravy zvyšující ochranu epitelu*  
*dolních cest močových před opakovanými infekcemi.* 2011; CZ 22065 U1) nebo pro kombinaci  
práškovitého extraktu a/nebo šťávy *Vaccinium macrocarpon* s laktoferinem (Falcone G, Boldrini  
E. *Composition containing cranberry (Vaccinium macrocarpon) and lactoferrin for the preventi-*  
*on and treatment of urinary tract infections; WO 2008/018111 A2*).

K ochraně před chronickou nebakteriální prostatitidou byl vyvinut vícesložkový doplněk stravy,  
který obsahuje kombinaci s celého plodu *Vaccinium macrocarpon* s proteolytickými rostlinnými  
enzymy papainem a bromelainem, kvercetinem, komplexními extrakty z palmy trpasličí (*Sabal*  
35 *minor*), ploštičnicku větvenatého (*Cimicifuga racemosa*) a šišáku stranokvětého (*Scutellaria late-*  
*riflora*) (Kastke FA. *Composition and method for treating non-bacterial prostatitis. US*  
*2001/0025059 A1*). Zlepšení močení a kvality života mužů se symptomy dolních cest močových  
(LUTS), snížení rizika opětovného výskytu nebakteriální chronické prostatitidy a celkové zlepše-  
ní zdraví prostaty je pak popsáno v klinické studii (Reichenbach R., Šimánek V., Študent V., Ulri-  
chová J., Vidlář A., Vostálová J. *Doplňek stravy s účinkem na symptomy dolních cest močových a*  
40 *zdraví prostaty* 2011; CZ 21885 U1 Vidlář A., Vostalova J., Ulrichova J., Student V., Stejskal D.,  
Reichenbach R., Vrbkova J., Ruzicka F., Simanek V. *The effectiveness of dried cranberries (Vac-*  
*cinium macrocarpon) in men with lower urinary tract symptoms. Br J Nutr.* 2010; 104(8):1181–  
1189.).

Snahou předkládaného řešení je obohatit trh o doplněk stravy obsahující jako aktivní složku  
kombinaci celého lyofilizovaného plodu klikvy velkoplodé s vybranými glykosidy kvercetinu, a  
to rutinem a/nebo isokvercetrinem a/nebo kyselinou ursolovou a/nebo extraktem z plodů serenoí  
plazivé (*Serenoa repens*) a/nebo komplexem sójových isoflavonů, kde tyto složky synergisticky  
50 snižují tvorbu PSA inhibicí aktivity androgenního receptoru a blokují aktivaci enzymů usnadňu-  
jících metastázi nádorových buněk prostaty (Liu RH. *Potential synergy of phytochemicals in*  
*cancer prevention: Mechanism of action. J Nutr.* 2004; 3479S–3485S.). Doplněk stravy má úči-  
nek na dynamiku tvorby PSA a působí na oddálení biochemického návratu rakoviny prostaty.

Podstata vynálezu

Uvedeného cíle je dosaženo novým přípravkem, kterým je doplněk stravy na bázi klikvy velkoplodé pro použití k oddálení biochemického návratu karcinomu prostaty, jehož podstata spočívá v tom, že jako účinnou složku obsahuje směs 50 až 95 % hmotn. lyofilizovaného práškovitého plodu klikvy velkoplodé (*Vaccinium macrocarpon* Aiton) a 5 až 50 % hmotn. látky tvořené isokvercetrinem nebo rutinem nebo kyselinou ursolovou nebo extraktem z plodů serenoi plazivé (*Serenoa repens*) nebo komplexem sójových isoflavonů.

Je rovněž výhodné, když je účinná složka smísená až s 10násobkem fyziologicky neškodného vehikula a/nebo je případně doplněna přídatnými látkami a když je neškodné vehikulum tvořeno alespoň jednou z látek vybraných ze skupiny změkčovadla nebo rozpouštědla nebo nosič anebo je tvořeno různými variantami jejich směsí.

Konečně je výhodné, když jsou přídatné látky tvořeny alespoň jednou z látek vybraných ze skupiny barviva nebo ochucovadla nebo stabilizátory nebo emulgátory anebo jsou tvořeny různými variantami jejich směsí.

Užíváním doplňku stravy s uvedenou kombinací účinných látek se dosahuje nového účinku v tom, že bioaktivní složky v práškovitém plodu klikvy obohacené o další složky, a to buď o rutin nebo isokvercetrin nebo kyselinu ursolovou nebo extraktu z plodů serenoi plazivé nebo komplexem sójových isoflavonů, mají inhibiční účinky na expresi androgenního receptoru (AR) a na androgeny aktivované geny zapojené do procesu proliferace a diferenciacie epiteliálních buněk prostaty. Tyto látky mohou svým účinkem inhibovat a/nebo zpomalovat tvorbu specifického antigenu prostaty (PSA).

Příklady uskutečnění vynálezu

Konkrétní možné uplatnění vynálezu je patrné z následujících příkladů využití doplňku stravy:

## Příklad 1

Doplněk stravy k oddálení biochemického návratu rakoviny prostaty podávaný ve formě tvrdé tobolky má procentuální složení:

– účinné látky:

práškový lyofilizovaný plod klikvy velkoplodé ..... 93 % hmotn.  
 rutin ..... 5 % hmotn.

– přídatné látky:

stearát horečnatý (stabilizátor) ..... 2 % hmotn.

## Příklad 2

Doplněk stravy k oddálení biochemického návratu rakoviny prostaty podávaný ve formě tvrdé tobolky má procentuální složení:

– účinné látky:

práškový lyofilizovaný plod klikvy velkoplodé ..... 80 % hmotn.  
 isokvercetrin ..... 15 % hmotn.

– přídatné látky:

stearát horečnatý (stabilizátor) ..... 5 % hmotn.

## Příklad 3

Doplněk stravy k oddálení biochemického návratu rakoviny prostaty podávaný ve formě tvrdé tablety má procentuální složení:

- 5 – účinné látky:  
 práškový lyofilizovaný plod klikvy velkoplodé ..... 65 % hmotn.  
 kyselina ursolová ..... 30 % hmotn.
- přídavné látky:  
 bezvodá silika (protispékavá látka) ..... 1 % hmotn.  
 10 změkčovaadlo (neškodné vehikulum) ..... 4 % hmotn.

## Příklad 4

- 15 Doplněk stravy k oddálení biochemického návratu rakoviny prostaty podávaný ve formě tvrdé tablety má procentuální složení:
- účinné látky:  
 práškový lyofilizovaný plod klikvy velkoplodé ..... 65 % hmotn.  
 extrakt plodu serenoi plazivé ..... 30 % hmotn.
- 20 – přídavné látky:  
 bezvodá silika (protispékavá látka) ..... 1 % hmotn.  
 změkčovaadlo (neškodné vehikulum) ..... 4 % hmotn.

## 25 Příklad 5

Doplněk stravy k oddálení biochemického návratu rakoviny prostaty podávaný ve formě tvrdé tobolky má procentuální složení:

- účinné látky:  
 30 práškový lyofilizovaný plod klikvy velkoplodé ..... 60 % hmotn.  
 rutin ..... 20 % hmotn.  
 isokvercitrin ..... 15 % hmotn.
- přídavné látky:  
 stearát horečnatý (stabilizátor) ..... 4,5 % hmotn.  
 35 mannitol (ochucovaadlo) ..... 0,5 % hmotn.

## Příklad 6

- 40 Doplněk stravy k oddálení biochemického návratu rakoviny prostaty podávaný ve formě tvrdé tobolky má procentuální složení:
- účinné látky:  
 práškový lyofilizovaný plod klikvy velkoplodé ..... 50 % hmotn.  
 rutin ..... 10 % hmotn.  
 45 isokvercitrin ..... 10 % hmotn.  
 kyselina ursolová ..... 10 % hmotn.  
 extrakt plodu serenoi plazivé ..... 15 % hmotn.
- přídavné látky:  
 stearát horečnatý (stabilizátor) ..... 5 % hmotn.

## Příklad 7

- Doplňek stravy k oddálení biochemického návratu rakoviny prostaty podávaný ve formě tvrdé tablety má procentuální složení:
- 5 – účinné látky:  
 práškový lyofilizovaný plod klikvy velkoplodé ..... 65 % hmotn.  
 komplex sójových isoflavonů ..... 30 % hmotn.
- přídavné látky:  
 bezvodá silika (protispékavá látka)..... 1 % hmotn.  
 10 změkčovaadlo (neškodné vehikulum) ..... 4 % hmotn.

## Příklad 8

- 15 V randomizované, dvojité zaslepené a placebem kontrolované klinické studii 60 pacientů s diagnostikovaným nádorem prostaty užívali účastníci studie denně 30 dní před radikální prostatektomií 1500 mg práškovitého plodu *Vaccinium macrocarpon*. V experimentální skupině došlo k poklesu sérové hladiny PSA o 22 % vůči skupině placebo (viz obr. 1).
- 20 Dále byla v moči účastníků experimentální skupiny na začátku studie a jejím ukončení významně rozdílná hodnota MSMB (RNA biomarker rakoviny prostaty). Tento marker ovlivňuje aktivaci androgenního receptoru, který reguluje tvorbu PSA (viz Tab. č. 1).
- 25 Tabulka 1.: RNA markery rakoviny prostaty v moči.

Parametry	Jednotky	Experimentální skupina		Placebo skupina	
		Den 0	Den 30	Den 0	Den 30
RNA	ng/ml	8,23/17,46/37,23	5,16/10,55/15,22*	7,37/17,19/42,52	7,48/13,70/33,25
Ct PSA	dCt	32,30/34,21/35,61	30,79/34,17/35,85	31,41/34,02/35,83	32,70/34,66/36,97
AMACR	-dCt	-4,21/-1,90/-0,79	-4,25/-2,61/-0,87	-3,47/-2,19/-0,60	-3,45/-2,35/-1,12
PCA3	-dCt	-5,41/-4,44/-3,34	-4,26/-3,30/-2,71**	-5,27/-3,08/-2,68	-3,87/-3,26/-2,58
TRPM8	-dCt	-4,58/-3,98/-3,59	-4,31/-4,03/-3,03	-4,92/-4,41/-3,69	-5,09/-4,56/-4,33
MSMB	-dCt	-0,55/0,29/0,70	-0,72/-0,18/0,76* <sup>#</sup>	-0,56/-0,27/0,51	-0,74/-0,13/0,53 <sup>#</sup>
EZH2	-dCt	-2,16/0,81/1,93	-1,73/-0,20/1,13	-1,40/0,04/2,19	-2,52/0,46/1,92

\*Signifikantně rozdílné hodnoty od dne 0, analyzováno jednovýběrovým Wilcoxonovým testem.  $P < 0,1$ ; \*\* Signifikantně rozdílné hodnoty od dne 0, analyzováno jednovýběrovým Wilcoxonovým testem.  $P < 0,05$ ; <sup>#</sup> Signifikantně rozdílné hodnoty pro experimentální skupinu a placebo skupinu, analyzováno dvouvýběrovým Wilcoxonovým testem,  $P < 0,1$

\* jednovýběrový Wilcoxonův test,  $P < 0,1$ ; \*\* jednovýběrový Wilcoxonův test,  $P < 0,05$ ; <sup>#</sup> dvouvýběrový Wilcoxonův test,  $P < 0,1$

## Průmyslová využitelnost

30

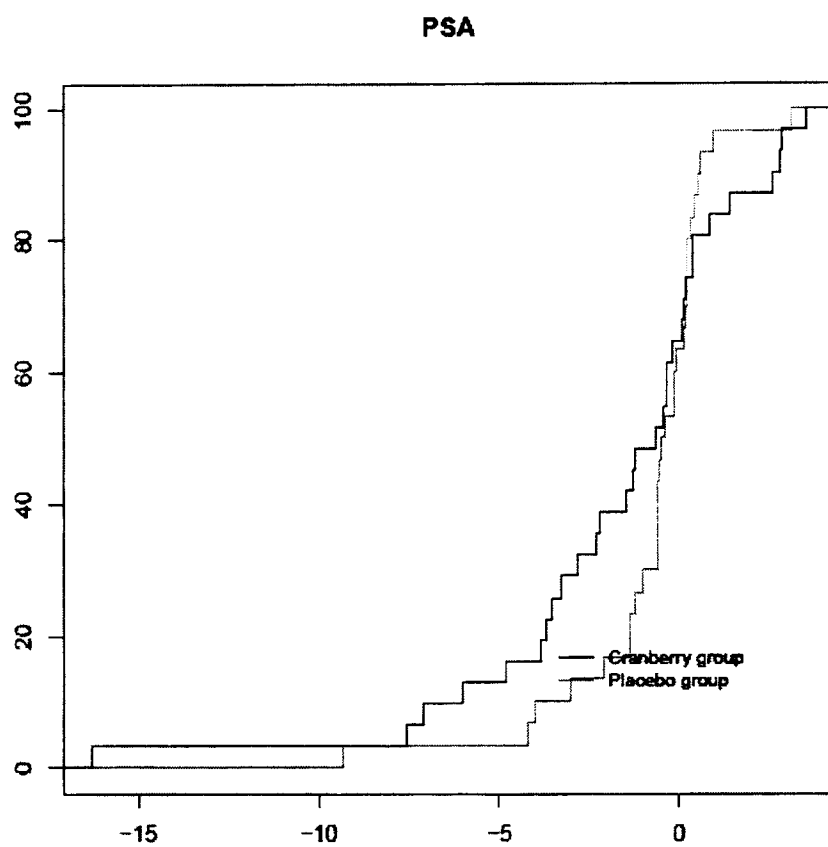
Doplňek stravy na bázi klikvy velkoplodé nárokováného složení lze použít k oddálení biochemického návratu karcinomu prostaty po radikální prostatektomii nebo radioterapii.

## PATENTOVÉ NÁROKY

- 5 1. Doplněk stravy na bázi klikvy velkoplodé pro použití k oddálení biochemického návratu karcinomu prostaty, **vyznačující se tím**, že jako účinnou složku obsahuje směs 50 až 95 % hmotn. lyofilizovaného práškovitého plodu klikvy velkoplodé – *Vaccinium macrocarpon* Aiton a 5 až 50 % hmotn. látky tvořené isokvercetinem nebo rutinem nebo kyselinou ursolovou nebo extraktem z plodů serenoí plazivé *Serenoa repens* nebo komplexem sójových isoflavonů.
- 10 2. Doplněk stravy na bázi klikvy velkoplodé podle nároku 1, **vyznačující se tím**, že účinná složka je smísená až s 10–ti násobkem fyziologicky neškodného vehikula a/nebo je případně doplněna přídatnými látkami.
- 15 3. Doplněk stravy na bázi klikvy velkoplodé podle nároku 2, **vyznačující se tím**, že neškodné vehikulum je tvořeno alespoň jednou z látek vybraných ze skupiny změkčovacího nebo rozpouštědla nebo nosiče anebo je tvořeno jejich různými kombinacemi.
- 20 4. Doplněk stravy na bázi klikvy velkoplodé podle nároku 2, **vyznačující se tím**, že přídatné látky jsou tvořeny alespoň jednou z látek vybraných ze skupiny barviva nebo ochucovacího nebo stabilizátoru nebo emulgátoru anebo jsou tvořeny jejich různými kombinacemi.

25

1 výkres



Obr. 1. : Změna koncentrace serového PSA v experimentální (cranberry) a placebo skupině v den 0 a v den operačního výkonu.