



(12)

## BREVET DE INVENȚIE

(21) Nr. cerere: **a 2003 00285**

(22) Data de depozit: **03.10.2001**

(45) Data publicării mențiunii acordării brevetului: **28.04.2006** BOPI nr. 4/2006

(30) Prioritate:

**03.10.2000 US 60/237,186**

(41) Data publicării cererii:

**29.10.2004** BOPI nr. 10/2004

(86) Cerere internațională PCT:

**Nr. US 01/31203 03.10.2001**

(87) Publicare internațională:

**Nr. WO 02/28379 11.04.2002**

(73) Titular:

**• RATH MATTHIAS, 4699 OLD IRONSIDE  
DRIVE, SUITE 370, CA 95054, SANTA  
CLARA, CALIFORNIA, US**

(72) Inventatori:

**• RATH MATTHIAS, 4699 OLD IRONSIDE  
DRIVE, SUITE 370, CA 95054, SANTA  
CLARA, CALIFORNIA, US**

(74) Mandatar:

**ROMINVENT S.A.,  
STR. ERMIL PANGRATTI NR.35,  
SECTOR 1, BUCUREȘTI**

(56) Documente din stadiul tehnicii:

**US 5230996, 5268181, 5650418, 5278189**

(54) **COMPOZIȚIE DE SUBSTANȚE BIOCHIMICE, PENTRU  
SCĂDEREA LIPOPROTEINEI (A) DIN PLASMĂ ȘI A  
FACTORILOR DE RISC PENTRU AFECȚIUNI  
CARDIOVASCULARE**

(57) Rezumat:

Invenția se referă la o compoziție biochimică pentru scăderea lipoproteinei (a) plasmatică la om și la reducerea factorilor de risc pentru bolile cardiovasculare. Compoziția conform invenției se utilizează ca agent terapeutic pentru tratarea unor stări de boală, care sunt

ameliorate prin scăderea nivelelor de Lp (a) plasmatic.

Revendicări: 7

Figuri: 2



Invenția se referă la compoziții biochimice pentru scăderea lipoproteinei (a) plasmatice la om și la reducerea factorilor de risc pentru bolile cardiovasculare.

Se cunoaște faptul că bolile cardiovasculare reprezintă principala cauză de deces în țările industrializate. Conform Organizației Mondiale a Sănătății, peste 12 milioane de oameni suferă în fiecare an de infarct cardiac și de accidente cerebrale. Controlul factorilor de risc pentru bolile cardiovasculare reprezintă principalul scop preventiv și terapeutic pentru reducerea acestei rate crescute a mortalității. Factorii de risc bine cunoscuți pentru bolile cardiovasculare includ nivelurile plasmatice crescute ale colesterolului (hipercolesterolemie), trigliceridelor, homocisteinei și ale anumitor lipoproteine (ca de exemplu lipoproteina cu densitate joasă (LDL) și lipoproteina (a) [abreviată în continuare "Lp(a)"]).

Majoritatea lipidelor sanguine sunt transportate prin plasmă, legate de particule lipoproteice. Lipoproteinele sunt transportori cu masă moleculară mare, a colesterolului plasmatic și a trigliceridelor sub formă de esteri ai colesterolului. Aceștia sunt complecși micelari lipid-proteină, care conțin una sau mai multe proteine asociate cu lipide polare, ce înconjoară un miez care conține colesterol. Se cunosc 5 clase principale de densități ale lipoproteinelor: chilomicroni, lipoproteine cu densitate foarte joasă (VLDL), lipoproteine cu densitate intermediară (IDL), lipoproteine cu densitate joasă (LDL) și lipoproteine cu densitate înaltă (HDL).

Pe lângă aceste cinci clase majore de lipoproteine, s-a identificat și Lp(a). Structura Lp(a) este foarte asemănătoare cu a LDL, în sensul că conține LDL cu o apolipoproteină (a) legată disulfuric, denumită și "apo(a)", care este o proteină adezivă cu masă moleculară mare. Apo(a) este la rândul său legată covalent de glicoproteina Apo B100, denumită și "apolipoproteină B-100", care este o parte integrantă a LDL. În timp ce Apo B100 permite moleculelor de LDL să transporte colesterolul hidrofob prin plasmă și prin lichidele tisulare, apo(a) este solubil în apă și nu leagă lipide. Principalul loc de sinteză al apo(a) plasmatic pare a fi ficatul. În prezent nu se cunoaște locul în care se assemblează Lp(a). Colesterolul Lp(a) pare a fi o formă de colesterol rău, deoarece nivelurile crescute de Lp(a) au fost asociate cu dezvoltarea aterosclerozei, a bolilor cardiace coronariene, a infarctului de miocard, infarctului cerebral și restenozei în urma angioplastiei cu balonaș.

Structura Lp(a) are mare omologie cu cea a plasminogenului, furnizând o legătură între aterogeneză și sistemul de coagulare. S-a emis ipoteza că Lp(a) poate inhiba sistemul de fibrinoliză. Lp(a) se leagă competitiv de situsurile de legare ale plasminogenului și reduce cantitatea de plasmină generată de activatorul de plasminogen tisular. În plus, s-a demonstrat că Lp(a) este capabilă să se lege de fibrină și poate preveni degradarea unui trombus preexistent de către plasmină.

Printre diferite lipoproteine, Lp(a) este frecvent asociată cu riscul cel mai crescut pentru boli cardiovasculare. Câteva date referitoare la Lp(a) sunt remarcabile în legătură cu prezenta invenție (vezi Rath, M ș.a., *Detection and Quantification of Lipoprotein (a) in the Arterial Wall of 107 Coronary Bypass Patients Arteriosclerosis* 9:579-592 (1989). De exemplu, Lp(a) se acumulează selectiv în plăcile aterosclerotice și contribuie la mărirea acestor plăci, conducând eventual la infarcte și atacuri cerebrale; și cantitatea de Lp(a) depozitată în pereții arteriali este dependentă de nivelul plasmatic al acestei lipoproteine. Studiile au demonstrat că Lp(a) legată de glicozaminoglicani este mai ușor fagocitată de macrofage și așadar poate fi considerată promotor al transformării lor în celule spongioase.

Din această perspectivă, se consideră că Lp(a) are rol în declanșarea și agravarea aterosclerozei. Pentru bolile cardiace ischemice, infarctul cerebral, scleroza carotidiană, demența cerebrovasculară și diabet, Lp(a) este considerată ca factor dăunător.

Astfel, scăderea nivelului plasmatic al Lp(a) devine un scop terapeutic dorit, care poate reduce riscul bolilor cardiovasculare la milioane de oameni.

În ciuda părerilor larg acceptate că nivelele plasmatice ale Lp(a) la nivel individual sunt în mare măsură determinate de factori genetici, există rapoarte care indică diferiți compuși folosiți pentru a modifica nivelul Lp(a) la om. S-a demonstrat că hormonii steroizi pot scădea nivelul plasmatic al Lp(a). De exemplu, concentrația plasmatică a Lp(a) la femei, în perioada post-menopauză, a fost influențată de administrarea steroizilor anabolici, progesteron și estrogen. Terapia cu estrogeni la bărbații cu cancer de prostată a redus cu 50% Lp(a) plasmatic.

În prezent, sunt cunoscute compoziții farmaceutice administrate pacienților în vederea scăderii concentrației plasmatice de lipoproteină. Astfel, cererea de brevet european, publicată cu nr. **0 605 193**, prezintă agenții antiestrogeni și antiandrogeni cu rol în scăderea nivelului colesterolului total și a LDL din ser. Brevetul **US 5.668.162** descrie de asemenea un compus antibacterian și antiseptic, isotiazolonă, cu rol în scăderea Lp(a) plasmatic. Brevetul **US 5.607.965** descrie un tanin condensat, existent în plante, cunoscut ca proantocianidină, cu activitate de scădere a Lp(a). Brevetul **US 5.489.611** prezintă compuși organici, retinoide, pentru scăderea nivelurilor de Lp(a). Totuși, toți acești compuși au efecte secundare semnificative, care fac discutabilă utilizarea lor în administrarea pe termen lung.

Brevetul **US 5.627.172** descrie derivați ai creatinei, pentru scăderea colesterolului plasmatic, lipidelor sau lipoproteinelor. Totuși, nu au fost observate efecte ale acestui compus asupra Lp(a) plasmatic. Brevetul **US 5.929.091** descrie o metodă pentru scăderea Lp(a) plasmatic prin inhibarea transportului microzomal al trigliceridelor.

Este necesară o terapie sigură, capabilă să scadă Lp(a) plasmatic. S-a descoperit o compoziție de compuși biochimici, eficientă în scăderea Lp(a) plasmatic la om.

Problema, pe care o rezolvă prezenta invenție, este de a realiza un tratament farmaceutic adecvat, care poate fi recomandat ca agent preventiv și terapeutic, pentru o scădere eficientă, sigură și pe termen lung, a Lp(a) plasmatic.

Altă problemă, a prezentei invenții, este de a realiza alternative terapeutice actualelor intervenții farmaceutice - în general, asociate cu efecte secundare - pentru scăderea colesterolului, colesterolul-LDL, trigliceridelor și/sau a altor factori metabolici de risc.

Altă problemă, a prezentei invenții, este de a realiza compoziții biochimice care să reducă Lp(a), care să prezinte efecte remarcabile de scădere a Lp(a) plasmatic.

Pe de altă parte, compoziția prezentei invenții poate fi utilizată în corectarea disfuncțiilor metabolismului hepatocitelor, scăzând astfel nivelul Lp(a) plasmatic, dar și de a reduce factorii de risc produși, în special, la nivel hepatic, ca de exemplu: colesterolul-LDL, trigliceridele și homocisteina.

Un avantaj al administrării compoziției prezentei invenții ar fi tratarea pacienților la care Lp(a) se asociază cu boli cardiace ischemice, arterioscleroză, boli cardiovasculare ș.a.

Invenția se referă la o compoziție de substanțe biochimice, care constă din acid ascorbic, preferabil în cantitate de 1580 mg, palmitat de ascorbil, preferabil în cantitate de 620 mg, amestec de *beta*-, *gama*-, *delta*-tocoferol, preferabil în cantitate de 22 mg, *beta*-caroten, preferabil în cantitate de 999 mcg, biotină, preferabil în cantitate de 165 mcg, ascorbat de calciu, preferabil în cantitate de 1050 mg, glicinat de calciu, preferabil în cantitate de 35 mg, amestec carotenoid (*alfa*-caroten, lutein, zea-cryptoxantin), preferabil în cantitate de 50 mcg, coealciferol, preferabil în cantitate de 3,3 mcg, glicinat de crom, preferabil în cantitate de 10 mcg, bioflavonoide din citrice, preferabil în cantitate de 550 mg, coenzima Q10, preferabil în cantitate de 7 mg, glicinat de cupru, preferabil în cantitate de 330 mcg, cianocobalamină, preferabil în cantitate de 20 mcg, d-*alfa*-tocoferol, preferabil în cantitate de 154 mg, d-pantotenat de calciu, preferabil în cantitate de 90 mg, fosfat dicalcic, preferabil în cantitate de 15 mg, acid folic, preferabil în cantitate de 490 mcg, inositol, preferabil în

1 cantitate de 35 mg, Larginină, preferabil în cantitate de 40 mg, L-carnitină, preferabil în can-  
 3 titate de 135 mg, L-cisteină, preferabil în cantitate de 35 mg, L-lizină, preferabil în cantitate  
 5 de 110 mg, L-prolină, preferabil în cantitate de 110 mg, L-selenometionină, preferabil în can-  
 7 titate de 20 mcg, ascorbat de magneziu, preferabil în cantitate de 1050 mg, glicinat de mag-  
 9 neziu, preferabil în cantitate de 40 mcg, chelat de mangan, preferabil în cantitate de 1300  
 11 mcg, glicinat de molibden, preferabil în cantitate de 4 mcg, niacin, preferabil în cantitate de  
 13 60 mg, niacinamidă, preferabil în cantitate de 335 mg, chelat de potasiu, preferabil în can-  
 15 titate de 20 mg, picnogenol, preferabil în cantitate de 7 mg, piridoxină, preferabil în cantitate  
 de 20 mg, riboflavină, preferabil în cantitate de 7 mg, tiamină, preferabil în cantitate de 7 mg  
 și glicinat de zinc, preferabil în cantitate de 7 mg.

11 Prezenta invenție se referă la utilizarea compoziției pentru scăderea concentrației  
 13 plasmatică a unei lipoproteine la un mamifer, prin administrarea la un mamifer, a unei com-  
 15 poziții de substanțe biochimice care conține acid ascorbic, niacin, lizină și prolină, în care  
 compoziția este în cantități terapeutice active, pentru scăderea concentrației plasmatică a lipo-  
 proteinei la un mamifer.

17 Prezenta invenție se referă la utilizarea compoziției pentru scăderea concentrației  
 19 plasmatică a unei lipoproteine la un mamifer, prin administrarea la un mamifer, a unei com-  
 21 poziții de substanțe biochimice care conține acid ascorbic, ascorbil-palmitat, amestec de *beta*-  
 23 *gama*-, *delta*-tocoferol, *beta*-caroten, biotină, ascorbat de calciu, glicinat de calciu, amestec  
 25 carotenoid, coлекаlциферол, glicinat de crom, bioflavonoide din citrice, coenzimă Q10, glicinat  
 de cupru, cianocobalamină, d-*alfa*-tocoferol, d-pantotemat de calciu, fosfat dicalcic, acid folic,  
 inozitol, L-arginină, L-carnitină, L-cisteină, L-lizină, L-prolină, L-selenometionină, ascorbat de  
 magneziu, glicinat de magneziu, chelat de mangan, glicinat de molibden, niacin, niacinamidă,  
 chelat de potasiu, picnogenol, piridoxină, riboflavina, tiamină și glicinat de zinc, în care com-  
 poziția este în cantități terapeutice active, pentru a scădea concentrația plasmatică a lipo-  
 proteinei la mamifere.

27 Următoarele definiții sunt prezentate pentru unii termeni utilizați în această descriere.

29 În sensul utilizat în prezenta descriere, sintagma "concentrația normală de Lp(a)" se  
 referă la concentrația plasmatică medie de Lp(a) de sub 25 mg/dl.

31 În sensul utilizat în prezenta descriere, sintagma "concentrații ridicate de Lp(a)" se re-  
 feră la o concentrație plasmatică medie de Lp(a) de peste 25 mg/dl.

33 În sensul utilizat în prezenta descriere, sintagma "creșteri acute ale concentrației de  
 Lp(a)" se referă la o concentrație plasmatică medie de Lp(a) de peste 25 mg/dl în mai puțin  
 de o săptămână. În sensul utilizat în prezenta descriere, sintagma "creșteri cronice ale con-  
 35 concentrației de Lp(a)" se referă la o concentrație plasmatică medie de Lp(a) de peste 25 mg/dl  
 în mai mult de o săptămână.

37 În sensul utilizat în prezenta descriere, sintagma "colesterol total" se referă la totalul  
 39 colesterolului plasmatic, conținut în principalele lipoproteine plasmatică, ca de exemplu, chilo-  
 microni, VLDL, LDL și HDL.

41 În sensul utilizat în prezenta descriere, sintagma "colesterol LDL" se referă la coles-  
 terolul conținut în lipoproteinele plasmatică-LDL.

43 În sensul utilizat în prezenta descriere, sintagma "boli cardiovasculare", în contextul  
 prezentei invenții, se referă la acele stări de boală asociate cu niveluri crescute de Lp(a) în  
 plasmă, precum și de alte lipoproteine, cum ar fi LDL, și include *inter alia*, arterioscleroza,  
 45 ateroscleroza, bolile arteriale coronariene, bolile arteriale periferice, infarctul miocardic,  
 accidentul cerebral, restenoza și stenoza de grefă prin by-pass.

47 În sensul utilizat în prezenta descriere, sintagma "cantitate eficientă" se referă la o  
 49 cantitate de compoziție biochimică descrisă în prezenta cerere, care administrată la un  
 subiect uman, care necesită aceasta, este suficientă pentru a scădea concentrația de Lp(a)

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |    |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| plasmatic sau de a inhiba formarea apo(a) sau de a reduce concentrațiile plasmatice ale altor lipoproteine. În sensul utilizat în prezenta descriere, sintagma "cantitate eficientă terapeutic"                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | 1  |
| se referă la o cantitate de compoziție biochimică descrisă în prezenta cerere, care ad-                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | 3  |
| ministrată la un subiect uman, care necesită aceasta, este suficientă pentru a efectua tra-                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | 5  |
| tamentul, în vederea ameliorării stărilor de boală, prin reducerea Lp(a) sau a altor lipoproteine. Cantitățile eficiente terapeutic pot fi determinate în mod cunoscut de către un specialist în domeniu, având în vedere cunoștințele lui/ei și prezenta descriere.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | 7  |
| În sensul utilizat în prezenta descriere, sintagma "tratament" se referă la tratarea unei stări de boală la om, care stare de boală se ameliorează prin reducerea nivelurilor de Lp(a) plasmatic sau a altor lipoproteine și include inhibarea bolii sau ameliorarea ei. Termenul "tra-                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | 9  |
| tament", în acest context, include și prevenirea, inhibarea sau ameliorarea stării de boală la om.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | 11 |
| În sensul utilizat în prezenta descriere, sintagma "sare acceptabilă farmaceutic" se re-                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | 13 |
| feră la acele săruri care păstrează eficiența biologică și proprietățile ingredientului activ din compoziția biochimică de interes. Sărurile acceptabile farmaceutic includ, dar nu se limitează la cele de sodiu, potasiu, calciu, magneziu, aluminiu și altele.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | 15 |
| În sensul utilizat în prezenta descriere, termenul "ascorbat" include orice sare accep-                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | 17 |
| tabilă farmaceutic a ascorbatului, incluzând ascorbatul de sodiu, ca și acidul ascorbic însuși. Termenul "lizină" se referă la lizină în forma sa neutră din punct de vedere electric sau la o sare acceptabilă farmaceutic a lizinei, care include clorhidratul de lizină, diclorhidratul de lizină, succinatul de lizină, glutamatul de lizină și orotatul de lizină. Termenul "prolină" se refe-                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | 19 |
| ră la prolină și la o sare acceptabilă farmaceutic a prolinei, care include clorhidratul de prolină, glutamatul de prolină ș.a.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | 21 |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | 23 |
| O concentrație crescută de Lp(a) plasmatic reprezintă un factor de risc pentru atacuri cerebrale și infarcte. Deoarece Lp(a) din plasmă este produs exclusiv doar la nivel hepatic, se poate concluziona că principala cauză a supraproduției de Lp(a) ar fi un metabolism anor-                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | 25 |
| mal în celulele ficatului (hepatocite). Cauza acestei anomalii metabolice ar fi o deficiență a                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | 27 |
| anumitor compuși biochimici, necesari drept coenzime, în ciclul Krebs, în lanțul respirator și pentru alte funcții metabolice în hepatocite.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | 29 |
| Ciclul Krebs se mai numește și ciclul acidului tricarboxilic (TCA) și ciclul acidului citric. Este ultima cale catabolică comună pentru oxidarea moleculelor energetice. Doi atomi de carbon intră în ciclul acidului citric sub formă de acetyl CoA și doi atomi de carbon ies sub formă de dioxid de carbon. Pe parcursul ciclului au loc patru reacții de oxidare-reducere, pentru a furniza potențial reducător, sub forma a trei molecule de NADH și o moleculă de FADH <sub>2</sub> . Se formează și o legătură fosfat-macroergică (GTP).                                                                                                                                                                                                   | 31 |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | 33 |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | 35 |
| Realizări suplimentare și avantajele invenției vor fi prezentate în descrierea care urmează și parțial sunt evidente din descriere sau pot fi cunoscute prin aplicarea invenției. Invenția poate fi realizată și obținută cu ajutorul compoziției și metodei de tratament menționată concret în descriere și desene și din revendicări.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | 37 |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | 39 |
| O compoziție de substanțe biochimice poate conține cel puțin un compus ascorbat ales din grupul format din acid ascorbic, săruri ascorbat acceptabile farmaceutic și/sau amestecuri ale acestora, în combinație cu cel puțin un compus niacin ales din grupul de acid nicotinic, niacin amidă, sau altă sare de niacin, clorhidrat de lizină, sau săruri de lizină acceptabile farmaceutic, clorhidrat de prolină sau săruri ale acesteia acceptabile farmaceutic și/sau amestecuri ale acestor compuși. Compoziția poate fi eficientă în scăderea nivelurilor plasmatice de lipoproteină(a), lipoproteină cu densitate joasă (LDL), colesterol, trigliceride, homocisteină și/sau alți factori metabolici de risc pentru bolile cardiovasculare. | 41 |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | 43 |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | 45 |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | 47 |
| Exemple de compoziții farmaceutic utile în prevenirea sau tratarea bolilor cardiovasculare sunt descrise, de exemplu, în brevetele <b>US 5.278.189</b> , <b>US 5.650.418</b> , <b>US 5.230.996</b> .                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | 49 |

Administrarea compușilor conform invenției, în formă pură sau în compoziții farmaceutice adecvate, se poate realiza prin oricare dintre căile acceptabile de administrare sau mijloace de administrare acceptabile farmaceutic care servesc aceluiași scop. Modul de administrare și mijloacele de administrare acceptabile farmaceutic includ, dar nu se limitează la administrarea orală, nazală, parenterală, locală sau transdermică sau administrarea sub formă solidă, semisolidă, pulbere liofilizată sau forme de dozare lichidă. Formele de dozare includ tablete, supozitoare, pastile, capsule gelatinoase elastice moi și tari, prafuri, soluții, suspensii, sau aerosoli ș.a, de preferință, în forme de dozare unitare, adecvate pentru administrarea dozelor precise.

Compoziția poate include un purtător sau excipient farmaceutic convențional și un compus conform invenției, ca agent activ, și în plus, poate include alți agenți medicinali, farmaceutici, purtători, adjuvanți etc.

Calea preferabilă de administrare este cea orală, folosind un regim de administrare zilnic, convenabil, care poate fi ajustat în funcție de gradul de severitate a stării de boală care trebuie tratată. Pentru o astfel de administrare orală, se formează o compoziție acceptabilă farmaceutic, care conține compuși conform invenției sau o sare a acestora acceptabilă farmaceutic, prin încorporarea excipientilor uzuali acceptabili farmaceutic, ca de exemplu, manitol, lactoză, amidon, amidon pregelatinizat, stearat de magneziu, zaharină sodică, talc, derivați ai eterilor celulozei, gelat de glucoză, zaharoză, citrat, galat de propil de puritate farmaceutică și altele asemenea. Astfel de compoziții sunt sub formă de soluții, suspensii, tablete, pastile, capsule, prafuri, formulări cu eliberare controlată ș.a.

De preferință, astfel de compoziții sunt sub formă de capsule, casete sau tablete și conțin și un diluant, cum ar fi lactoză, zaharoză, fosfat dicalcic ș.a.; un dezintegrant, cum ar fi croscarmeloza sodică sau derivați ai acesteia, un lubrifiant cum ar fi stearatul de magneziu ș.a. și un liant, cum ar fi amidonul, guma de accacia, polivinilpirolidona, gelatina, derivați ai eterilor celulozei ș.a.

Compușii conform invenției, sub formă acceptabilă farmaceutic, se administrează într-o cantitate eficientă terapeutic, care variază în funcție de o multitudine de factori, incluzând activitatea compușilor specifici folosiți; stabilitatea metabolică și durata de acțiune a compușilor; vârsta, greutatea corporală, starea generală de sănătate, sex și dieta pacientului; modul și timpul de administrare, rata excreției, combinația de medicamente și severitatea stărilor de boală și de tratamentul urmat de pacient. În general, o doză zilnică, eficientă terapeutic nu este mai mică de 10% și nu mai mare de circa 200% din cantitățile de ingrediente individuale prezentate în tabelul 1. Cel mai preferat, o doză zilnică eficientă terapeutic este de aproximativ 50% din lista de componente din tabelul 1.

Următoarele exemple specifice sunt oferite drept ghid în sprijinul aplicării invenției și nu reprezintă o limitare a sferei de protecție a invenției.

În continuare, se prezintă câteva exemple de realizare a invenției și cu referire la figurile:

- fig. 1 prezintă variația concentrațiilor plasmatice a Lp(a) la om, înainte și după 12 săptămâni de tratament;

- fig. 2 prezintă variația concentrației plasmatice a colesterolului total, colesterolului LDL și trigliceridelor la om, înainte și după 12 săptămâni de tratament.

**Exemplul 1.** Acest exemplu prezintă modul de preparare a compoziției farmaceutice reprezentative, care conține compușii biochimici prezentați în tabelul următor (tabelul 1).

# RO 120567 B1

Tabelul 1

| Substanțe biochimice                                             | Unități | Cantitate |    |
|------------------------------------------------------------------|---------|-----------|----|
| Acid ascorbic                                                    | mg      | 1580      | 1  |
| Ascorbil palmitat                                                | mg      | 620       | 3  |
| Amestec de <i>beta</i> -, <i>gama</i> , <i>delta</i> -tocoferol  | mg      | 22        | 5  |
| <i>Beta</i> -caroten                                             | mcg     | 999       |    |
| Biotin                                                           | mcg     | 165       | 7  |
| Ascorbat de calciu                                               | mg      | 1050      |    |
| Glicinat de calciu                                               | mg      | 35        | 9  |
| Amestec carotenoid: $\alpha$ -caroten, luteină, Zea-cryptoxantin | mcg     | 50        |    |
| Colecalciferol                                                   | mcg     | 3,3       | 11 |
| Glicinat de crom                                                 | mcg     | 10        |    |
| Bioflavonoide din citrice                                        | mg      | 550       | 13 |
| Coenzima Q10                                                     | mg      | 7         |    |
| Glicinat de cupru                                                | mcg     | 330       | 15 |
| Cianocobalamină                                                  | mcg     | 20        |    |
| d- <i>alfa</i> tocoferol                                         | mg      | 154       | 17 |
| d-pantotenat de calciu                                           | mg      | 90        |    |
| Fosfat dicalcic                                                  | mg      | 15        | 19 |
| Acid folic                                                       | mcg     | 490       |    |
| Inozitol                                                         | mg      | 35        | 21 |
| L-arginină                                                       | mg      | 40        |    |
| L-carmină                                                        | mg      | 135       | 23 |
| L-cisteină                                                       | mg      | 35        |    |
| L-lizină                                                         | mg      | 110       | 25 |
| L-prolină                                                        | mg      | 110       |    |
| L-selenometionină                                                | mcg     | 20        | 27 |
| Ascorbat de magneziu                                             | mg      | 1050      |    |
| Glicinat de magneziu                                             | mcg     | 40        | 29 |
| Chelat de mangan                                                 | mcg     | 1300      |    |
| Glicinat de molibden                                             | mcg     | 4         | 31 |
| Niacină                                                          | mg      | 60        |    |

Tabelul 1 continuare

| Substanțe biochimice | Unități | Cantitate |
|----------------------|---------|-----------|
| Niacinamidă          | mg      | 335       |
| Chelat de potasiu    | mg      | 20        |
| Picnogenol           | mg      | 7         |
| Piridoxină           | mg      | 20        |
| Riboflavină          | mg      | 7         |
| Tiamină              | mg      | 7         |
| Glicinat de zinc     | mg      | 7         |

mg = miligrame

mcg = micrograme

**Exemplul 2.** Pentru a demonstra utilitatea compoziției conform invenției, ca agent terapeutic pentru tratarea stărilor de boală care sunt ameliorate prin scăderea nivelurilor de Lp(a) plasmatic, s-a evaluat compoziția acestor compuși biochimici, din punct de vedere al capacității de a scădea Lp(a) plasmatic și a altor lipoproteine la om.

S-a administrat compoziția biochimică, conținând compușii din tabelul 1, într-un studiu clinic efectuat pe 14 pacienți. Anumiți parametri clinici s-au înregistrat înainte de administrarea compoziției. Au fost colectate, la începutul studiului, prin venipunctură, mostre de sânge și s-au monitorizat nivelurile plasmatice ale diferitelor lipoproteine prin metoda ELISA.

Vârstele celor 14 pacienți au variat între 34 și 68 de ani. Acest grup de subiecți umani s-a clasificat din punct de vedere clinic ca hiperlipidemie poligenică. Nivelul mediu al Lp(a) plasmatic a fost 71 mg/dl. Nivelul mediu al colesterolului plasmatic total a fost 293 mg/dl. Nivelul mediu al colesterolului-LDL plasmatic a fost 195 mg/dl. Nivelul mediu al trigliceridelor plasmatice a fost 193 mg/dl.

Acești pacienți au primit compușii biochimici prezentați în tabelul 1, sub formă de dozări zilnice. Pacienții au primit compușii conform invenției, timp de 3 luni. La sfârșitul celor 3 luni, după intervenția terapeutică, au fost colectate din nou probe de sânge prin venipunctură. Nivelurile plasmatice ale diferitelor lipoproteine s-au monitorizat prin metoda ELISA.

Rezultatele studiului, ilustrate în fig. 1 și 2, demonstrează că administrarea terapeutică a compoziției a condus în medie la următoarele scăderi ale nivelurilor plasmatice ale:

1. Lp(a) de la 71 mg/dl la 64 mg/dl, o scădere de 13%;
2. Colesterolul total de la 293 mg/dl la 252 mg/dl, o scădere de 14%;
3. Colesterolul LDL de la 195 mg/dl la 176 mg/dl, o scădere de 10%;
4. Trigliceridele de la 193 mg/dl la 151 mg/dl, o scădere de 22%.

Rezultatele sunt prezentate grafic în fig. 1 și 2.

Fig. 1 reprezintă un grafic al unui studiu pilot efectuat pe 14 pacienți cu diferite tipuri de disfuncții lipidice (hiperlipoproteinemie). La aceștia, nivelurile medii ale lipoproteinei (a), la începutul studiului, au fost de 71 mg/dl (miligrame pe decilitru). După utilizarea terapeutică a formulei conform tabelului 1, nivelurile lipoproteinei (a) au scăzut, în 12 săptămâni, la o medie de 62 mg/dl. Aceasta echivalează cu o reducere a concentrației plasmatice a acestui factor de risc cu 13%.

Fig. 2 reprezintă un grafic care ilustrează efectul compoziției din tabelul 1 asupra altor factori de risc pentru bolile cardiovasculare. După 12 săptămâni de tratament, nivelurile de colesterol total au scăzut în medie de la 293 la 252 mg/dl (-14%), colesterolul-LDL a scăzut

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                                                      |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------|
| de la 195 la 16 mg/dl (-10%) și trigliceridele de la 193 la 151 mg/dl (-22%).                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | 1                                                                    |
| Când compușii chimici conform prezentei invenții sunt combinați, concentrația lipoproteinelor plasmatice scade semnificativ. Acest efect combinat este surprinzător ca eficiență, în scăderea concentrației plasmatice a acestor lipoproteine și în reducerea riscului bolilor cardiovasculare. Scăderea concentrației plasmatice, pe parcursul a 12 săptămâni, indică potențialul terapeutic al compoziției biochimice, în controlul creșterii cronice a lipoproteinelor la om.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | 3<br>5<br>7                                                          |
| Deși prezenta invenție s-a descris cu referire la realizările specifice, trebuie înțeles de către specialiștii în domeniu că pot fi făcute diferite modificări și pot fi înlocuiri prin echivalenți, fără a se îndepărta de spiritul și sfera de protecție a invenției. Un specialist în domeniu poate aprecia că, cantitățile eficiente de compuși biochimici pot varia în funcție de pacienți, durata tratamentului etc. Modificări pot fi făcute pentru a adapta o situație concretă și compoziția materialului. Un număr de realizări ale invenției s-au descris în prezenta cerere, totuși, trebuie înțeles că toate aceste modificări intră în sfera de protecție a următoarelor revendicări.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | 9<br>11<br>13<br>15                                                  |
| <b>Revendicări</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | 17                                                                   |
| 1. Compoziție de substanțe biochimice, care constă din acid ascorbic, preferabil în cantitate de 1580 mg, palmitat de ascorbil, preferabil în cantitate de 620 mg, amestec de <i>beta</i> -, <i>gamma</i> -, <i>delta</i> -tocoferol, preferabil în cantitate de 22 mg, <i>beta</i> -caroten, preferabil în cantitate de 999 mcg, biotină, preferabil în cantitate de 165 mcg, ascorbat de calciu, preferabil în cantitate de 1050 mg, glicinat de calciu, preferabil în cantitate de 35 mg, amestec carotenoid ( <i>alfa</i> -caroten, lutein, zeaxantol, zeaxantin), preferabil în cantitate de 50 mcg, colecalciferol, preferabil în cantitate de 3,3 mcg, glicinat de crom, preferabil în cantitate de 10 mcg, bioflavonoide din citrice, preferabil în cantitate de 550 mg, coenzima Q10, preferabil în cantitate de 7 mg, glicinat de cupru, preferabil în cantitate de 330 mcg, cianocobalamină, preferabil în cantitate de 20 mcg, d- <i>alfa</i> -tocoferol, preferabil în cantitate de 154 mg, d-pantotenat de calciu, preferabil în cantitate de 90 mg, fosfat dicalcic, preferabil în cantitate de 15 mg, acid folic, preferabil în cantitate de 490 mcg, inositol, preferabil în cantitate de 35 mg, L-arginină, preferabil în cantitate de 40 mg, L-carnitină, preferabil în cantitate de 135 mg, L-cisteină, preferabil în cantitate de 35 mg, L-lizină, preferabil în cantitate de 110 mg, L-prolină, preferabil în cantitate de 110 mg, L-selenometionină, preferabil în cantitate de 20 mcg, ascorbat de magneziu, preferabil în cantitate de 1050 mg, glicinat de magneziu, preferabil în cantitate de 40 mcg, chelat de mangan, preferabil în cantitate de 1300 mcg, glicinat de molibden, preferabil în cantitate de 4 mcg, niacin, preferabil în cantitate de 60 mg, niacinamidă, preferabil în cantitate de 335 mg, chelat de potasiu, preferabil în cantitate de 20 mg, picnogenol, preferabil în cantitate de 7 mg, piridoxină, preferabil în cantitate de 20 mg, riboflavină, preferabil în cantitate de 7 mg, tiamină, preferabil în cantitate de 7 mg și glicinat de zinc, preferabil în cantitate de 7 mg, în care compoziția este în cantitate eficientă terapeutic pentru scăderea concentrației lipoproteinei plasmatice la un mamifer. | 19<br>21<br>23<br>25<br>27<br>29<br>31<br>33<br>35<br>37<br>39<br>41 |
| 2. Compoziție de substanțe biochimice, conform revendicării 1, în care lipoproteina este aleasă din grupul care constă din colesterol total, colesterol-LDL, trigliceride, lipoproteina cu densitate scăzută și homocisteină.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | 43<br>45                                                             |
| 3. Compoziție de substanțe biochimice, conform revendicării 1, în care lipoproteina este Lp(a).                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | 47                                                                   |
| 4. Compoziție de substanțe biochimice, conform revendicării 1, în care mamiferul este omul.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | 49                                                                   |

## RO 120567 B1

- 1            5. Compoziție de substanțe biochimice, conform oricăreia din revendicările 1...4, în  
care compoziția se administrează la un om, sub formă de tablete, pilule, injecții, infuzii,  
3            inhalări, supozitoare sau alte mijloace de administrare acceptabile farmaceutic.
- 5            6. Compoziție conform revendicării 1, în care acidul ascorbic este 1580 mg, niacin  
este 60 mg, lizina este 110 mg și prolina este 110 mg.
- 7            7. Utilizare a compoziției definite în revendicarea 1, ca agent terapeutic pentru  
tratarea unor stări de boală care sunt ameliorate prin scăderea nivelurilor de Lp(a) plasmatic.

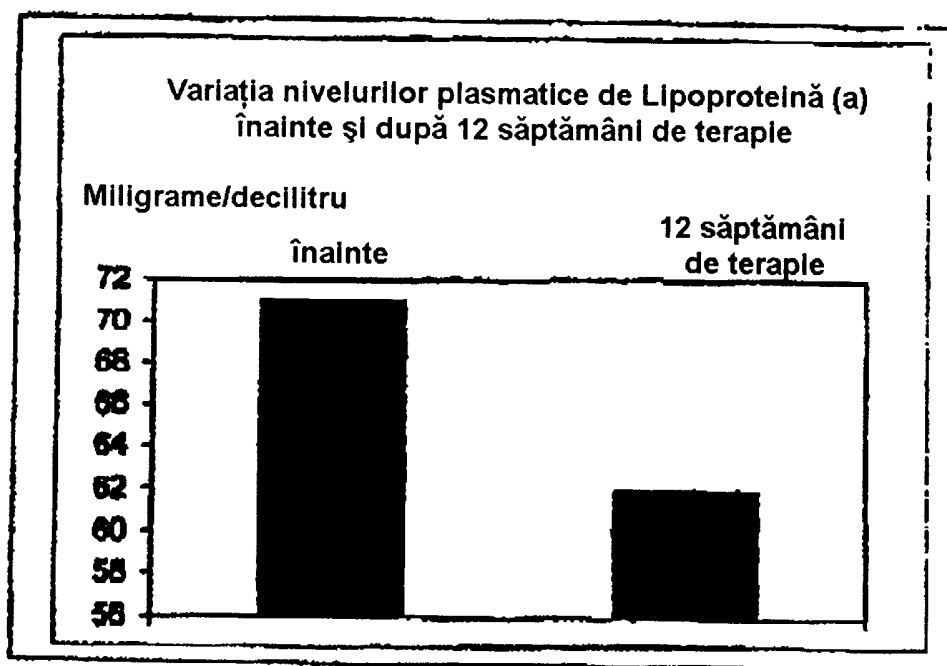


Fig. 1

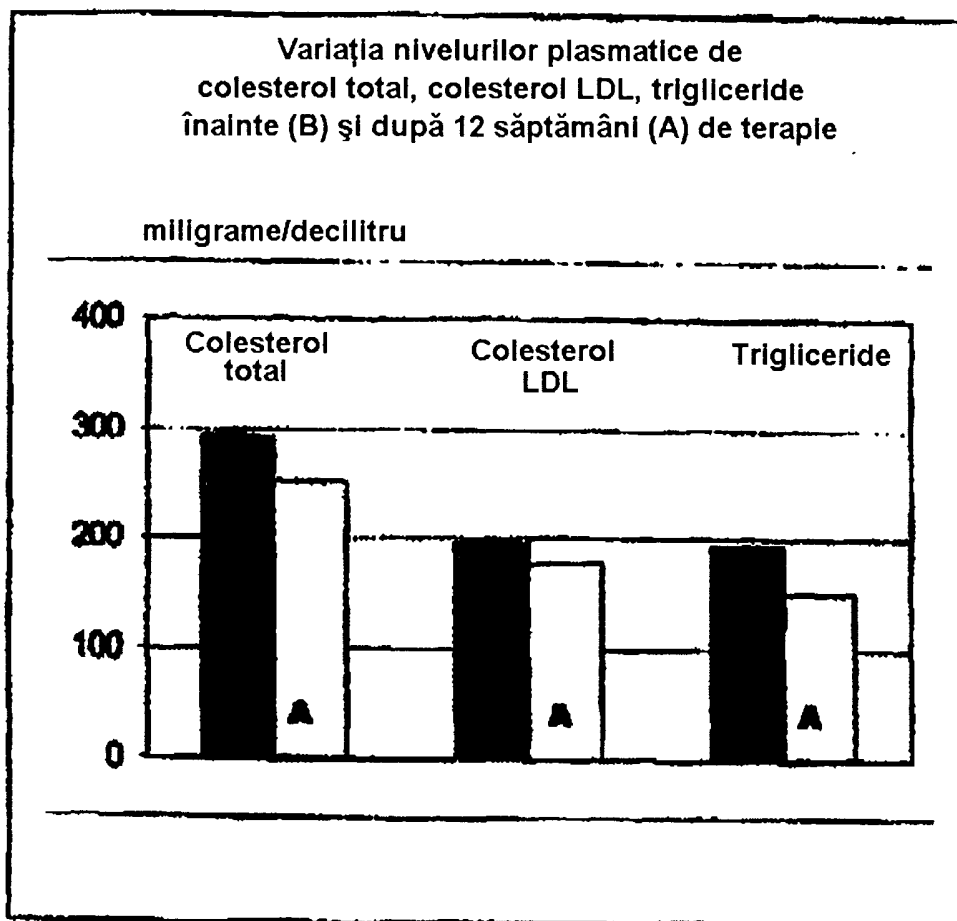


Fig. 2

