(19) Octrooicentrum Nederland

(11) **1032065**

(12) C **OCTROOI**[20]

(21) Aanvrage om octrooi: **1032065**

(22) Ingediend: **27.06.2006**

(51) Int.Cl.:
A61K38/40 (2006.01) ***A61K33/24*** (2006.01)
A61K35/20 (2006.01) ***A61P9/00*** (2006.01)
A23C9/152 (2006.01)

(30) Voorrang:
05.07.2005 TW 094122677

(41) Ingeschreven:
08.01.2007 I.E. 2007/03

(47) Dagtekening:
09.03.2007

(45) Uitgegeven:
01.05.2007 I.E. 2007/05

(73) Octrooihouder(s):
Maxluck Biotechnology Corp. te Taipei, Taiwan (TW).

(72) Uitvinder(s):
Wen-Ying Chen te Taichung (TW).
Yi-Chung Chiang te Taipei (TW).
Ling-Hui Cheng Chiang te Taipei (TW).
Frank Chiahung Mao te Taichung (TW).

(74) Gemachtigde:
Mr. G.L. Kooy c.s. te 2514 BB Den Haag.

(54) **Preparaat voor de preventie en behandeling van cardiovasculaire stoornissen.**

(57) Een preparaat voor de preventie en behandeling van cardiovasculaire stoornissen wordt beschreven. Het preparaat bevat lactoferrine en een verbinding van driewaardig chroom. De verbinding van driewaardig chroom van de onderhavige uitvinding wordt gekozen uit de groep bestaande uit chroom(III)chloride-hexahydraat, chroom(III)chloride, chroom(III)acetaat, chroom(III)sulfaat, chroompicolinaat, chroomnicotinaat, chroom(aminozuurchelaat), GTF-chroom, gist-chroom, chroom-gist, anorganische zouten van driewaardig chroom, organische zouten van driewaardig chroom en combinaties daarvan. De onderhavige uitvinding beschrijft ook een werkwijze voor de preventie en behandeling van cardiovasculaire ziekte van een ontvanger.

NL C 1032065

De inhoud van dit octrooi wijkt af van de oorspronkelijk ingediende beschrijving met conclusie(s) en eventuele tekening(en). De oorspronkelijk ingediende stukken kunnen bij het Octrooicentrum Nederland worden ingezien. Octrooicentrum Nederland is het Bureau voor de Industriële Eigendom, een agentschap van het ministerie van Economische Zaken

Reg. nr. NLP178048

PREPARAAT VOOR DE PREVENTIE EN BEHANDELING VAN CARDIOVASCULAIRE STOORNISSEN

ACHTERGROND VAN DE UITVINDING

1. Gebied van de uitvinding

De onderhavige uitvinding heeft betrekking op een preparaat en werkwijze voor de preventie en behandeling van cardiovasculaire stoornissen en meer in het bijzonder op een zuivelproduct met driewaardig chroom waarmee cardiovasculaire ziekte van een ontvanger kan worden voorkomen en behandeld, en op de werkwijze voor de bereiding daarvan.

2. Beschrijving van de stand der techniek

Als gevolg van de ontwikkeling in de economie, de verandering in levensstijl en de overvloed aan rijke voedingsmiddelen wordt obesitas bij de moderne mens geleidelijk in alle leeftijdsgroepen aangetroffen, van de kinderen en de jeugd tot de bejaarden. De populatie zwaarlijvige mensen blijft toenemen en bijgevolg lijden steeds meer mensen aan de van obesitas afgeleide ziekten, zoals hypertensie, hartziekte en hyperlipidemie. Het is daarom voor de moderne mens van groot belang te bestuderen hoe cardiovasculaire ziekte moet worden voorkomen en behandeld.

Gewoonlijk kan het uit levensmiddelen geabsorbeerde driewaardige chroom worden omgezet in de glucosetolerantiefactor (GTF) en vervolgens worden gedistribueerd in de weefsels van het menselijk lichaam. GTF in de weefsels helpt lipiden en koolwaterstoffen in het bloed het normale

metabolisme te ondergaan via het synergistische effect met insuline.

Uit onderzoek is gebleken dat de concentratie chroom in het serum afneemt naarmate men ouder wordt. Uit klinisch onderzoek in 1997 verifieerde Davies dat de concentratie chroom in serum afneemt van 0,5 ng/ml in de kindertijd tot 0,3 ng/ml op de leeftijd van 70. Obesitas is een aandoening die chroom uit het menselijk lichaam doet verdwijnen. Bovendien zal een deficiëntie van chroom leiden tot problemen in het metabolisme van hartspiercellen, wat vervolgens hartinfarct en andere klinische symptomen veroorzaakt.

Chroom kan uit het dagelijks voedsel worden geabsorbeerd in de vorm van anorganisch zout of organisch zout. De absorptie van anorganisch chroom voor het menselijk lichaam is echter zeer laag, en varieert slechts van 0,4 tot 3%. De belangrijkste oorzaak is dat anorganisch chroom de neiging heeft in het spijsverteringsstelsel een olatiereactie te ondergaan. De olatiereactie kan omvangrijke complexe verbindingen produceren die absorptie uit het darmkanaal hinderen.

Geschikt organisch chroom omvat chroompicolinaat, chroomnicotinaat, chroom-GTF (glucosetolerantiefactor) en chroom-gistextract.

Organisch chroomsupplement helpt cardiovasculaire ziekte veroorzaakt door het tekort aan chroom te verhelpen. Voor volwassenen in het algemeen kan chroom gecombineerd met andere soorten vitaminen en mineralen worden gezien als een persoonlijk voedingssupplement.

Amerikaans octrooi 4923855 beschreef een synthetisch GTF-chroommateriaal en werkwijze daarvoor, waarbij driewaardig chroom wordt gecombineerd met nicotinezuur ter verkrijging van een nieuw chroomproduct met een glucosetolerantiefactor. In 2002 vermeldde Cefalu et al. dat chroompicolinaat de bloedlipiden van een zwaarlijvige muis kon verlagen.

SAMENVATTING VAN DE UITVINDING

De onderhavige uitvinding voorziet in een preparaat voor de preventie en behandeling van cardiovasculaire stoornissen. Meer in het bijzonder voorziet de onderhavige uitvinding in een preparaat van een verbinding van driewaardig chroom en lactoferrine dat cardiovasculaire stoornissen kan voorkomen en behandelen. De onderhavige uitvinding voorziet ook in een werkwijze voor de preventie en behandeling van cardiovasculaire stoornissen van een ontvanger. Bij de werkwijze wordt een effectieve hoeveelheid toegediend van een preparaat dat cardiovasculaire stoornissen bij de ontvanger voorkomt en behandelt. Het preparaat is samengesteld uit een verbinding van driewaardig chroom en lactoferrine.

Het preparaat voor de preventie en behandeling van cardiovasculaire stoornissen van de onderhavige uitvinding bevat in hoofdzaak (a) een lactoferrine en (b) een verbinding van driewaardig chroom.

Het lactoferrine van de onderhavige uitvinding is niet aan beperkingen onderhevig, en kan afkomstig zijn van koemelk-lactoferrine, geitenmelk-lactoferrine, ongezuiverde koemelk en ongezuiverde geitenmelk. Omdat lactoferrine in hoofdzaak voorkomt in de wei van de melk, kan het lactoferrine van de onderhavige uitvinding ook worden vervangen door wei-eiwitproducten of melkproducten.

De verbinding van driewaardig chroom van de onderhavige uitvinding is evenmin aan beperkingen onderhevig. Bij voorkeur kan de verbinding worden gekozen uit de groep bestaande uit chroom(III)chloride-hexahydraat, chroom(III)-chloride, chroom(III)acetaat, chroom(III)sulfaat, chroompicolinaat, chroomnicotinaat, chroom(aminozuurchelaat), GTF-chroom, gist-chroom, chroom-gist, anorganische zouten van driewaardig chroom, organische zouten van driewaardig chroom en combinaties daarvan.

Het anorganische zout van driewaardig chroom omvat bijvoorbeeld chroom(III)chloride en chroom(III)sulfaat.

Het organische zout van driewaardig chroom omvat bijvoorbeeld chroom(III)acetaat, chroompicolinaat, chroomnicotinaat, aminozuur-gecheleerd chroom, chroom-gistextract en chroom-gist.

Met meer voorkeur is de verbinding van driewaardig chroom chroom(III)chloride-hexahydraat, chroom(III)chloride, chroom(III)acetaat, chroom(III)sulfaat, chroompicolinaat, chroomnicotinaat, chroom(aminozuurchelaat), GTF-chroom, gist-chroom of chroom-gist.

In het algemeen is de molaire verhouding van lactoferrine tot de verbinding van driewaardig chroom van de onderhavige uitvinding niet aan bijzondere beperkingen onderhevig. Bij voorkeur varieert de molaire verhouding van lactoferrine tot de verbinding van driewaardig chroom van 1:200 tot 10:1. Met meer voorkeur varieert de molaire verhouding van lactoferrine tot de verbinding van driewaardig chroom van 1:20 tot 1:1.

Het preparaat van de onderhavige uitvinding kan dienen als additief voor een zuivelproduct. Het zuivelproduct kan verse melk van zoogdieren, lang houdbare melk, geconcentreerde melk, kaas of melkpoeder zijn.

Het preparaat van de onderhavige uitvinding dat driewaardig-chroom-lactoferrine bevat, kan effectief door het menselijk lichaam worden geabsorbeerd en benut. Het zuivelproduct met het preparaat van de onderhavige uitvinding kan niet alleen efficiënt het organische chroom weer aanvullen, het kan ook het gehalte bloedlipiden en ontstekingsfactoren van een patiënt lijdend aan cardiovasculaire ziekte reguleren.

Het preparaat van de onderhavige uitvinding dat driewaardig-chroom-lactoferrine bevat, wordt gevormd door menging van de verbinding van driewaardig chroom met het lactoferrine, en kan het normale metabolisme van vet, koolhydraten en eiwit bevorderen. Lactoferrine is een glycoproteïne dat kan combineren met metaalionen. Elk lactoferrinemolecuul kan worden gecombineerd met twee driewaardige chroomionen.

Het preparaat van de onderhavige uitvinding kan worden gebruikt voor het vormen van een geneesmiddel. Het kan ook worden toegevoegd aan een zuivelproduct en zo een zuivelproduct vormen dat een verbinding van driewaardig chroom en lactoferrine bevat, dat wil zeggen een levensmiddel of voedingsmiddel vormen.

Het preparaat van de onderhavige uitvinding kan worden ingenomen door een patiënt die lijdt aan cardiovasculaire ziekte omdat het preparaat het driewaardig chroom effectief kan aanvullen en het normale metabolisme van vet, koolhydraten en eiwit kan bevorderen. Bovendien kan het gehalte bloedlipiden en ontstekingsfactoren worden verlaagd als verlichting voor lijders aan cardiovasculaire ziekte.

GEDETAILLEERDE BESCHRIJVING VAN DE VOORKEURSUITVOERINGSVORMEN

Het preparaat van de onderhavige uitvinding kan worden gevormd door menging van het lactoferrinepoeder met het poeder van de verbinding van driewaardig chroom. Bovendien kan ook water worden toegevoegd aan het mengsel van lactoferrine en de verbinding van driewaardig chroom om een gemengde oplossing te vormen. De gemengde oplossing kan op de juiste wijze worden verwarmd zodat het mengen goed kan worden uitgevoerd. De verwarmingstemperatuur varieert van ongeveer 37 tot 95°C, en varieert bij voorkeur van 50 tot 80°C. De goed gemengde oplossing wordt vervolgens gesproeidroogd om het preparaat van de onderhavige uitvinding dat driewaardig-chroom-lactoferrine bevat, te vormen.

Het uitgangsmateriaal van de in de onderhavige uitvinding gebruikte verbinding van driewaardig chroom kan de vorm hebben van anorganisch zout of organisch zout, zoals chroom(III)chloride-hexahydraat, chroom(III)chloride, chroom(III)acetaat, chroom(III)sulfaat, chroompicolinaat en chroomnicotinaat.

Lactoferrine zou afkomstig kunnen zijn van de oplossing of droog poeder van lactoferrine. Omdat lactoferrine in hoofdzaak voorkomt in de wei van de melk, kan de onderhavige uitvinding ook gebruikmaken van een ongezuiverd wei-eiwitproduct of een zuivelproduct ter vervanging van lactoferrine.

De volgende gedetailleerde beschrijving wordt bij wijze van voorbeeld gegeven en is niet bedoeld om de uitvinding te beperken tot uitsluitend de hierin beschreven uitvoeringsvormen.

Voorbeeld 1

Meng 5 g lactoferrinepoeder met 0,5 g chroom(III)-chloride-hexahydraat om het preparaat van de onderhavige uitvinding dat driewaardig-chroom-lactoferrine bevat, te vormen.

Voorbeeld 2

Meng 5 g lactoferrinepoeder en 0,5 g chroom(III)-chloride-hexahydraat met 1 liter water om een oplossing te vormen. De oplossing wordt goed gemengd en vervolgens gesproeidroogd om het preparaat van de uitvinding dat driewaardig-chroom-lactoferrine bevat, te vormen.

Voorbeeld 3

Meng 5 g lactoferrinepoeder en 0,5 g chroom(III)-chloride-hexahydraat met 1 liter water om een oplossing te vormen. De oplossing wordt goed gemengd, gesproeidroogd en vervolgens gemengd met 10 kg melkpoeder om het zuivelproduct dat driewaardig-chroom-lactoferrine bevat, te vormen.

Voorbeeld 4

Meng 100 g wei-eiwit en 0,5 g chroom(III)chloride-hexahydraat met 3 liter water om een oplossing te vormen. De oplossing wordt goed gemengd en vervolgens gesproeidroogd om het preparaat van de onderhavige uitvinding dat driewaardig-chroom-lactoferrine bevat, te vormen.

Voorbeeld 5

De procedure van voorbeeld 4 wordt eerst herhaald en vervolgens wordt het product gemengd met 10 kg melkpoeder om het zuivelproduct dat driewaardig-chroom-lactoferrine bevat, te vormen.

Voorbeeld 6

De procedure van voorbeeld 4 wordt herhaald, behalve dat de gemengde oplossing wordt toegevoegd aan 90 kg verse melk om het zuivelproduct dat driewaardig-chroom-lactoferrine bevat, te vormen.

Voorbeeld 7

Meng 5 g lactoferrinepoeder met 0,3 g chroom(III)-chloride om het preparaat van de onderhavige uitvinding dat driewaardig-chroom-lactoferrine bevat, te vormen.

Voorbeeld 8

Meng 6 g lactoferrinepoeder met 0,5 g chroomacetaat om het preparaat van de onderhavige uitvinding dat driewaardig-chroom-lactoferrine bevat, te vormen.

Voorbeeld 9

Meng 5 g lactoferrinepoeder en 0,35 g chroomsulfaat met 1 liter water om een oplossing te vormen. De oplossing wordt goed gemengd en vervolgens gesproeidroogd om het preparaat van de onderhavige uitvinding dat driewaardig-chroom-lactoferrine bevat, te vormen.

Voorbeeld 10

Meng 5 g lactoferrinepoeder en 0,8 g chroompicolinaat met 1 liter water om een oplossing te vormen. De oplossing wordt verwarmd en gemengd en vervolgens gesproeidroogd om het preparaat van de onderhavige uitvinding dat driewaardig-chroom-lactoferrine bevat, te vormen.

Voorbeeld 11

Meng 5 g lactoferrinepoeder en 0,8 g chroomnicotinaat met 1 liter water om een oplossing te vormen. De oplossing wordt verwarmd en gemengd en vervolgens gesproeidroogd om het preparaat van de onderhavige uitvinding dat driewaardig-chroom-lactoferrine bevat, te vormen.

Testvoorbeeld 1

Het in voorbeeld 5 verkregen zuivelproduct wordt gemengd in een muizendieet (Modified LabDiet w/35.5%Lard, PMI® Richmond, Indiana, USA). Op een leeftijd van 13 weken worden glucosetolerantietests (GTT) uitgevoerd na een nacht vasten. Volgens de resultaten van GTT worden de KK/HIJ-muizen willekeurig ingedeeld in twee groepen. De experimentele groep wordt voorzien van een zuivelproduct dat 800 ppb per dag driewaardig chroom bevat, de controlegroep wordt daarvan niet voorzien. Na 5 weken chroomsupplementatie worden de KK/HIJ-muizen gedurende de nacht gevast en wordt opnieuw GTT uitgevoerd. De veranderingen in bloedglucose tijdens de GTT worden getoond in tabel 1. Aan het begin van het experiment zijn de bloedglucosespiegels in de twee groepen vergelijkbaar. De bloedglucosespiegels na 30, 60, 120 en 180 minuten zijn echter in de experimentele groep significant verlaagd nadat ze gedurende 5 weken een chroomsupplementatie hebben gekregen. Deze resultaten suggereren dat glucosetolerantie significant verbeterd is in de experimentele groep.

Tabel 1

Basislijn	Controlegroep (N = 12)	Experimentele groep (N = 12)
0 min	163 ± 30	166 ± 20
30 min	335 ± 46	334 ± 24
60 min	365 ± 61	356 ± 36
120 min	287 ± 67	267 ± 67
180 min	215 ± 66	196 ± 61
Curve-oppervlak	876 ± 147	841 ± 117

Na vijf weken supplement	Controlegroep (N = 12)	Experimenteel (N = 12)
0 min	162 ± 30	141 ± 21
30 min	311 ± 29	275 ± 35*
60 min	383 ± 30	287 ± 41***
120 min	338 ± 64	210 ± 62***
180 min	246 ± 64	168 ± 67*
Curve-oppervlak	944 ± 104	682 ± 129***

*p < 0,05, significant verschil vs. controlegroep.
**p < 0,01, significant verschil vs. controlegroep.

Testvoorbeeld 2

Het in voorbeeld 5 verkregen zuivelproduct wordt gemengd in het muizendieet (Modified LabDiet w/35.5%Lard, PMI® Richmond, Indiana, USA). Op een leeftijd van 13 weken worden glucosetolerantietests (GTT) uitgevoerd na een nacht vasten. Volgens de resultaten van GTT worden de KK/HIJ-muizen willekeurig ingedeeld in twee groepen. De experimentele groep wordt voorzien van een zuivelproduct dat 800 ppb per dag driewaardig chroom bevat, de controlegroep wordt daarvan niet voorzien. Na 7 weken chroomsupplementatie worden de KK/HIJ-muizen gedurende de nacht gevast en worden de gehalten bloedglucose, triglyceriden, LDL-C (lagedichtheidslipoproteïne-cholesterol), insuline,

leptine en interleukine-6 (IL-6) geanalyseerd. De resultaten worden in onderstaande tabel 2 getoond. Als resultaat zijn de gehalten bloedglucose, triglyceriden, LDL-C, insuline, leptine en IL-6 significant verlaagd in het serum van KK/HIJ muizen voorzien van een chroom-zuivelproduct vergeleken met die van de KK/HIJ-controlemuizen. Deze resultaten tonen aan dat dyslipidemie, hyperinsulinemie en hyperleptinemie significant zijn verbeterd en een ontstekingsmarker significant verlaagd in de experimentele groep. Deze resultaten suggereren daarom dat het chroom-zuivelproduct heilzaam is bij het verlagen van cardiovasculaire risicomarkers en verder cardiovasculaire ziekte kan voorkomen en behandelen.

Tabel 2

	Controlegroep	Experimentele groep
Bloedglucose (mg/dl)	173 ± 30	131 ± 13*
Triglyceriden (mg/dl)	166 ± 35	123 ± 13*
Totaal cholesterol (mg/dl)	145 ± 23	150 ± 14
LDL (mg/dl)	10,7 ± 2,2	7,8 ± 1,5*
Insuline (ng/ml)	2,6 ± 1,0	0,7 ± 0,4*
Leptine (ng/ml)	28 ± 10	18 ± 7*
IL-6 (pg/ml)	32 ± 16	18 ± 15*

*$p < 0,05$, significant verschil vs. controlegroep.

Testvoorbeeld 3

Het in voorbeeld 5 verkregen zuivelproduct wordt gemengd in het muizendieet (Modified LabDiet w/35.5%Lard, PMI® Richmond, Indiana, USA). Op een leeftijd van 13 weken worden glucosetolerantietests (GTT) uitgevoerd na een nacht vasten. Volgens de resultaten van GTT worden de KK/HIJ-muizen willekeurig ingedeeld in twee groepen. De experimentele groep wordt voorzien van een zuivelproduct dat 800 ppb per dag driewaardig chroom bevat, de controle-

groep wordt daarvan niet voorzien. Na 7 weken chroomsupplementatie worden de KK/HIJ-muizen gedood en wordt hun hart geoogst. De grootte van het hartinfarct wordt geëvalueerd door kleuring met trifenyltetrazoliumchloride (TTC). Infarctgrootten worden waargenomen aan de buitenrand van het hart bij de controlemuizen. Het aanvullen van het zuivelproduct met chroom en het verschaffen daarvan aan de experimentele muizen vermindert de hartinfarctgrootte significant vergeleken met de controlegroep ($p < 0,05$).

Tabel 3

Controlegroep Hartinfarctgrootte	Experimentele groep Hartinfarctgrootte
16,8 ± 7,3%	3,1 ± 3,5%*

*$p < 0,05$, significant verschil vs. controlegroep.

Testvoorbeeld 4

Het in voorbeeld 5 verkregen zuivelproduct wordt gemengd in het muizendieet (Modified LabDiet w/35.5%Lard, PMI® Richmond, Indiana, USA). Op een leeftijd van 13 weken worden glucosetolerantietests (GTT) uitgevoerd na een nacht vasten. Volgens de resultaten van GTT worden de KK/HIJ-muizen willekeurig ingedeeld in twee groepen. De experimentele groep wordt voorzien van melkpoeder dat 800 ppb per dag driewaardig chroom bevat, de controlegroep wordt daarvan niet voorzien. Na 7 weken chroomsupplementatie in het dieet worden de KK/HIJ-muizen gedood en wordt hun hart geoogst. Vervolgens worden de harten gefixeerd met 10% neutrale formalineoplossing en ingebed in paraffinewas. Seriële coupes (10 µm dik) worden uit elk monster gesneden en gekleurd met hematoxyline en eosine (H&E). Na kleuring worden de coupes geanalyseerd onder lichtmicroscopie. Necrosegebieden aan de buitenrand van het myocard worden waargenomen bij de controlemuizen. Sterke vergro-

ting brengt myocytdegeneratie en macrofaaginfiltratie in het necrosegebied aan het licht. De necrosegebieden zijn echter significant verminderd en myocyten zijn normaal bij de experimentele muizen. Deze resultaten suggereren dat supplementatie van zuivelproduct met chroom myocardiale necrose bij de experimentele muizen verbetert.

Het preparaat van de onderhavige uitvinding dat drie-waardig-chroom-lactoferrine bevat, kan worden genomen door een patiënt die lijdt aan cardiovasculaire ziekte omdat het cardiovasculaire risicomarkers daarvan effectief kan verminderen. Uit tabel 1, tabel 2 en tabel 3 blijkt dat cardiovasculaire stoornissen effectief worden verbeterd nadat het zuivelproduct dat het preparaat van de onderhavige uitvinding bevat, is ingenomen.

Hoewel de uitvinding is uitgelegd in relatie tot haar voorkeursuitvoeringsvormen, dient het duidelijk zijn dat veel andere mogelijke modificaties en variaties kunnen worden aangebracht zonder af te wijken van de omvang van de uitvinding zoals hierna vervat in de conclusies.

CONCLUSIES

1. Preparaat voor de preventie en behandeling van cardiovasculaire stoornissen, omvattende:

een lactoferrine; en

een verbinding van driewaardig chroom;

waarbij de verbinding van driewaardig chroom wordt gekozen uit de groep bestaande uit chroom(III)chloride-hexahydraat, chroom(III)chloride, chroom(III)acetaat, chroom(III)sulfaat, chroompicolinaat, chroomnicotinaat, chroom(aminozuurchelaat), GTF-chroom, gist-chroom, chroom-gist, anorganische zouten van driewaardig chroom, organische zouten van driewaardig chroom en combinaties daarvan.

2. Preparaat volgens conclusie 1, waarbij de molaire verhouding van het lactoferrine tot de verbinding van driewaardig chroom varieert van 1:200 tot 10:1.

3. Preparaat volgens conclusie 1, waarbij de molaire verhouding van het lactoferrine tot de verbinding van driewaardig chroom varieert van 1:20 tot 1:1.

4. Preparaat volgens conclusie 1, waarbij het lactoferrine afkomstig is uit ongezuiverde melk of wei-eiwit.

5. Preparaat volgens conclusie 1, waarbij het lactoferrine afkomstig is uit de groep bestaande uit koemelk-lactoferrine, geitenmelk-lactoferrine, ongezuiverde koemelk, ongezuiverde geitenmelk en combinaties daarvan.

6. Preparaat volgens conclusie 1, waarbij de verbinding van driewaardig chroom wordt gekozen uit de groep bestaande uit chroom(III)chloride-hexahydraat, chroom(III)-chloride, chroom(III)acetaat, chroom(III)sulfaat, chroom-picolinaat, chroomnicotinaat, chroom(aminozuurchelaat), GTF-chroom, gist-chroom, chroom-gist en combinaties daarvan.

7. Preparaat volgens conclusie 1, waarbij het preparaat dient als additief voor een zuivelproduct, dat wordt gekozen uit de groep bestaande uit verse melk van zoogdieren, lang houdbare melk, geconcentreerde melk, gefermenteerde melk, kaas en melkpoeder.

8. Gebruik van een lactoferrine en een verbinding van driewaardig chroom voor de bereiding van een geneesmiddel voor de preventie en behandeling van cardiovasculaire stoornissen,

waarbij de verbinding van driewaardig chroom wordt gekozen uit de groep bestaande uit chroom(III)chloride-hexahydraat, chroom(III)chloride, chroom(III)acetaat, chroom(III)sulfaat, chroompicolinaat, chroomnicotinaat, chroom(aminozuurchelaat), GTF-chroom, gist-chroom, chroom-gist, anorganische zouten van driewaardig chroom, organische zouten van driewaardig chroom en combinaties daarvan.

9. Gebruik volgens conclusie 8, waarbij de molaire verhouding van het lactoferrine tot de verbinding van driewaardig chroom varieert van 1:200 tot 10:1.

10. Gebruik volgens conclusie 8, waarbij de molaire verhouding van het lactoferrine tot de verbinding van driewaardig chroom varieert van 1:20 tot 1:1.

11. Gebruik volgens conclusie 8, waarbij het lactoferrine afkomstig is uit ongezuiverde melk of wei-eiwit.

12. Gebruik volgens conclusie 8, waarbij het lactoferrine afkomstig is uit de groep bestaande uit koemelk-lactoferrine, geitenmelk-lactoferrine, ongezuiverde koemelk en ongezuiverde geitenmelk.

13. Gebruik volgens conclusie 8, waarbij de verbinding van driewaardig chroom wordt gekozen uit de groep bestaande uit chroom(III)chloride-hexahydraat, chroom(III)-chloride, chroom(III)acetaat, chroom(III)sulfaat, chroompicolinaat, chroomnicotinaat, chroom(aminozuurchelaat), GTF-chroom, gist-chroom en chroom-gist.

14. Gebruik volgens conclusie 8, waarbij het lactoferrine en de verbinding van driewaardig chroom worden toegevoegd aan een zuivelproduct, dat wordt gekozen uit de

groep bestaande uit verse melk van zoogdieren, lang houdbare melk, geconcentreerde melk, gefermenteerde melk, kaas en melkpoeder.

-o-o-o-

Octrooiaanvrage Nr: 1032065

RAPPORT BETREFFENDE HET ONDERZOEK NAAR DE STAND VAN DE TECHNIEK

Van belang zijnde literatuur

Categorie [1]	Vermelding van literatuur met aanduiding, voor zover nodig, van speciaal van belang zijnde tekstgedeelten of figuren.	Van belang voor conclusie(s) Nr.:	International Patent Classification (IPC)
X	US 6379693 B (LING HUI CHENG CHIANG) 30 april 2002	1-21	A61K38/40
Y	* gehele document *	8-21	A61K33/24
	- - -		A61K35/20
Y	Cefalu, W. T. et al., "Role of chromium in human health and in diabetes", Diabetes Care, november 2004, vol. 27, nr. 11, blz. 2741-2751.	8-21	A61P9/00
	* blz. 2747, kolom 2, onder – blz. 2748, kolom 3, boven *		A23C9/152
	- - -		Onderzochte gebieden van de techniek gedefinieerd volgens IPC 7
D, Y	Cefalu, W. T. et al., "Oral chromium picolinate improves carbohydrate and lipid metabolism and enhances skeletal muscle Glut-4 translocation in obese, hyperinsulinemic (JCR-LA corpulent) rats", Journal of Nutrition, juni 2002, vol. 132, nr. 6, blz. 1107-1114.	8-21	A61K A61P A23C
	* gehele document *		Computerbestanden
	- - -		EPODOC
A	US 2003/0165574 A (WARD LOREN SPENCER et al.) 4 september 2003		WPI Embase Biosis Elsevier
	* gehele document; met name paragrafen 4 en 23 *		Xpesp
	- - - - -		

Indien gewijzigde conclusies zijn ingediend, heeft dit rapport betrekking op de conclusies ingediend op:

Omvang van het onderzoek: Volledig

Onderzochte conclusies:

Niet (volledig) onderzochte conclusies met redenen: [2] Hoewel conclusies 8-14 een medische werkwijze lijken te betreffen, welke volgens Artikel 7, lid 2 Rijksoctrooiwet 1995, niet worden beschouwd als uitvindingen die vatbaar zijn voor toepassing op het gebied van de nijverheid, is het onderzoek uitgevoerd en gebaseerd op de vermeende effecten van het preparaat.

Datum waarop het onderzoek werd voltooid: 3 november 2006

Vooronderzoeker: Dr. A. Breukink

[1] Verklaring van de categorie-aanduiding: zie apart blad.

[2] Op grond van artikel 3:45 j° de artikelen 6:4 en 6:7 van de Algemene wet bestuursrecht, kan aanvrager tegen de niet-eenheidsbeslissing bezwaar maken bij Octrooicentrum Nederland, binnen 6 weken na de bekendmaking van deze beslissing.

Categorie van de vermelde literatuur:

X: op zichzelf van bijzonder belang zijnde stand van de techniek
Y: in samenhang met andere geciteerde literatuur van bijzonder belang zijnde stand van de techniek
A: niet tot de categorie X of Y behorende van belang zijnde stand van de techniek
O: verwijzend naar niet op schrift gestelde stand van de techniek
P: literatuur gepubliceerd tussen voorrangs- en indieningsdatum
T: niet tijdig gepubliceerde literatuur over theorie of principe ten grondslag liggend aan de uitvinding
E: colliderende octrooiaanvrage
D: in de aanvrage genoemd
L: om andere redenen vermelde literatuur
&: lid van dezelfde octrooifamilie; corresponderende literatuur

AANHANGSEL BEHORENDE BIJ HET RAPPORT BETREFFENDE HET ONDERZOEK NAAR DE STAND VAN DE TECHNIEK, UITGEVOERD IN OCTROOIAANVRAGE NR. 1032065

Het aanhangsel bevat een opgave van elders gepubliceerde octrooiaanvragen of octrooien (zogenaamde leden van dezelfde octrooifamilie), die overeenkomen met octrooigeschriften genoemd in het rapport.
De opgave is samengesteld aan de hand van gegevens uit het computerbestand van het Europees Octrooibureau per **7 november 2006**

De juistheid en volledigheid van deze opgave wordt noch door het Europees Octrooibureau, noch door Octrooicentrum Nederland gegarandeerd; de gegevens worden verstrekt voor informatiedoeleinden.

In het rapport genoemd octrooi-geschrift	datum van publicatie	overeenkomend(e) geschrift(en)	datum van publicatie
US6379693 B	2002-04-30		
		CN1324864 A	2001-12-05
		GB2366799 AB	2002-03-20
		DE10043937 AB	2002-04-04
		FR2814743 AB	2002-04-05
		BR0004546 A	2002-06-04
		AU750055B B	2002-07-11
		NL1019050C C	2003-03-31
US2003165574 A	2003-09-04		
		CA2477854 A	2003-09-12
		AU2003213291 A	2003-09-16
		EP1483023 A	2004-12-08
		US2005106218 A	2005-05-19
		MXPA04008476 A	2005-07-13
		CN1649644 A	2005-08-03
		JP2006507217T T	2006-03-02
		BRPI0308141 A	2006-06-13

Algemene informatie over dit aanhangsel is gepubliceerd in de 'Official Journal' van het Europees Octrooibureau nr 12/82 blz 448 ev