

P0202079

10308 h

L-Karnitint és származékait, valamint *Crataegus* kivonatot
tartalmazó kardioaktív hatású készítmény

KIVONAT KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

A találmány kombinációs készítményre vonatkozik, amely jellemző hatóanyagként L-karnitint vagy propionil-L-karnitint és a *Crataegus* (galagonya) nemzetségbe tartozó növényekből származó kivonatot tartalmaz. A készítmény számos szív- és érrendszeri rendellenesség és kóros állapot megelőzésére és/vagy gyógyászati kezelésére alkalmas, és fogyasztható táplálék-kiegészítőként, étrendi adalék-ként vagy valódi gyógyszerként is.

Jelt. száma: -

2002 JÚL 19

L-karnitint és származékait, valamint *Crataegus* kivonatot
tartalmazó kardioaktív hatású készítmény

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

A találmány L-karnitint és származékait, valamint *Crataegus* kivonatot tartalmazó készítményekre vonatkozik. Ez az összetétel hathatós és meglepően szinergetikus hatást mutat a szívizomzat működésének fokozásában és a szívritmus és szívkoszorúér-keringés szabályozásában.

A készítmény táplálék-kiegészítőként vagy valódi gyógyszerként is alkalmazható, illetve ilyen hatást fejt ki attól függően, hogy étrendi kiegészítő, vagy megelőző, vagy tényleges gyógyászati célú hatást kívánunk vele elérni a készítményt fogyasztó személyeknél.

Mind az L-karnitinnak és származékainak, mind a *Crataegus* kivonatnak jól ismert a kedvező élettani hatása. Azonban azt a szinergetikus és kölcsönösen erősítő hatást, amit a két összetevőnek a találmány szerinti együttes alkalmazása a szív működésre képes kifejteni, még soha nem ismertették.

Jól ismert a "karnitinek" (mely kifejezés együttesen vonatkozik az L-karnitínre és az alkanoil-L-karnitínekre, ahol az alkanoil csoport 2-5 szénatomot tartalmaz) által kifejtett előnyös hatás az általános energia-anyagcserére és különösen a szívizomzat anyagcseréjére. Az L-karnitín, az acetyl-L-karnitín és a propionil-L-karnitín valóban hatásos gyógyászatiilag a szívizom-elégtelenségben és szívkoszorúér rendellenességekben, valamint a perifériás keringésben.



gési rendszer működési zavaraiiban. A szívritmuszavarokban kifejtett hatásosságuk szintén bizonyított. A karnitinek hatásmechanizmusát a fentebb említett folyamatokban egyrészt a zsírsavak β -oxidációján és a glükóz-hasznosítás folyamatain keresztül az energiaforrások jobb felhasználása, valamint a szöveti oxidációs folyamatok gátlásával a szabad gyökök mennyiségének csökkentése magyarázza.

Kevésbé ismert a *Crataegus* kivonat által kifejtett kardioaktív hatás. Eltérően más növényekből, mint például a gyöngyvirágból (*Convallaria*), a csillagvirágból (*Scilla*), az oleánderből (*Nerium oleander*), vagy a tavaszi héricsből (*Adonis vernalis*) készült kivonatoktól, melyek főként kardenolidokat tartalmaznak és ugyanazokon a receptorokon hatnak, mint a digitális, a *Crataegus* kivonatok nem ezeken a receptorokon hatnak és sokkal komplexebb hatással bírnak a bennük levő flavonoidok és procianidinek magas koncentrációja miatt. A kivonatban levő flavonoidok közül azonosítottak és meghatározottak a quercetol O-heterozidjai, mint a hyperosid, spiraeosid, rutosid és a crataeosid, az apigeninből származtatott flavonic C-heterozidok, mint a vitexin, rhamnylvitexin és izovitexin, a luteolinból származtatott flavonic C-heterozidok, mint az orientin, vagy az apigenin C-heterozidjai, mint a vicenin és az izo- és neoshaftosid. A procianidinek közül azonosítottak a flavan oligomerek, különösen az epicatechol dimerjei és nagyobb oligomerjei.

Farmakológiai vizsgálatokkal igazolták, hogy a teljes *Crataegus* kivonat fokozta a szívizom összehúzódásának erejét az oxigénfelhasználás növekedése nélkül, megnövelte a szívkoszorúerekben a vérátáramlás mértékét, csökkentette a pitvar-kamrai átvezetési időt és a digitálisz vegyületektől - adrenalin, amrinon - eltérően meghosszabbította a szívizom refrakter (nem ingerelhető) idejét.

A klinikai gyakorlatban ezek a hatások azt jelentik, hogy a *Crataegus* kivonat különösen előnyösen alkalmazható azoknál a személyeknél, akiknek krónikus szívizom-elégtelensége, tachykardiája vagy szívritmuszavara, magas vérnyomása és erőkifejtéskor fellépő fáradékonysága és gyengeségérzése van.

Meglepő módon azt tapasztaltuk, hogy egy olyan készítmény, mely együttesen tartalmazta a következő jellemző összetevőket:

(a) L-karnitin és a propionil-L-karnitin vagy gyógyászatilag elfogadható sóik és ezek keverékei közül választott „karnitint”, és

(b) *Crataegus* kivonatot

különösen hatékony szív és érrendszeri működési zavarok, különösen szívizom-elégtelenség, szívkoszorúér rendellenességek, a perifériás keringési rendszer zavarainak, fáradékonyság, szívritmuszavarok és kóros ingerlékenység megelőzésében és kezelésében az összetevői által kifejtett erős szinergetikus hatás következtében.

Úgy találtuk, hogy az (a) összetevő előnyösen tartalmazhat további "karnitin"-eket is az L-karnitin, az acetil-L-karnitin, a valeril-L-karnitin, az izovaleril-L-karnitin és a butiril-L-karnitin közül, vagy ezek gyógyászatilag elfogadható sói közül.

A (b) összetevő tekintetében megemlítjük, hogy a *Crataegus* (galagonya) kivonat a *Crataegus* nemzetség (Rózsafélék családjá) különböző fajainak, mint a *Crataegus oxycantha*, a *Crataegus monogyna*, a *Crataegus levigata*, a *Crataegus pinnatifida* és a *Crataegus sinaica* fajok bogyóterméseinek, virágainak, hajtásainak vagy leveleinek (vagy ezek keverékének) a kivonata.

Ezek a *Crataegus* kivonatok folyékony, alkoholos, vagy hidroalkoholos kivonatok vagy tinktúrák, porlasztott kivonatok, vagy száraz porok, vagy bármely *Crataegus* kivonat, amelyhez olyan szokásos eljárással juthatunk, amely egy gyógyászati vagy kivonat-előállítási technológiákban járatos szakember számára jól ismert.

A *Crataegus* kivonatok az összetevőik tartalmát illetően a különféle gyógyszerkönyvek javallatainak megfelelően standardizáltak. A kivonatok legalább 2,2% flavonoidot, vagy 18,75% procianidin oligomert, vagy 1% vitexin-2-rhamnosidot tartalmaznak.

Kísérletes vizsgálatok

Az "elkülönített nyúl szív" vizsgálatot végeztük el a Langendorff által leírt eljárás szerint [Langendorff O., Pflügers Arch. Ges. Physiol. Menschen und Tiere, 61, 291,

(1985)], Tyrode-féle oldattal 70 vízcentiméter állandó nyomás alatt tartva a szívet. A *Crataegus* kivonatot önmagában, vagy az L-karnitint vagy a propionil-L-karnitint önmagában, vagy az L-karnitint és a *Crataegus* kivonatot együttesen, vagy a propionil-L-karnitint és a *Crataegus* kivonatot együttesen adagoltuk az infúziós folyadékban. Meghatároztuk a karnitinek hatását önmagában, illetve a *Crataegus* kivonattal együttesen adva a bal kamrai nyomásra (LVP), a szívkoszorúér-keringésre (CF), a szívritmusra (CR) és a szívösszehúzóerejére (CCF) nézve.

Ezen vizsgálat eredményei (lásd 1. táblázat) mutatják, hogy mind a karnitinek, különösen a propionil-L-karnitin, mind a *Crataegus* kivonat képes kedvezően befolyásolni az "elkülönített nyúl szív" esetében megállapított különféle szív- és érrendszeri paramétereket.

Az infúziós folyadékba 1 ml, 10 mg L-karnitint vagy propionil-L-karnitint tartalmazó Tyrode-féle oldat befecskendezése növelte a szívizom összehúzóerejét és a szívkoszorúér-keringést is. Hasonlóan hatásos volt 0,15 ml *Crataegus* kivonat befecskendezése. Azonban különösen szignifikáns hatást értünk el az L-karnitin és a *Crataegus* kivonat együttes adásával.

Ebben az esetben a hatások valóban erősítették egymást, mutatva, hogy a karnitinek és a *Crataegus* kivonat együttesen egy váratlan és meglepő szinergetikus és egymást erősítő hatást fejt ki. A találmány szerinti készítmény hatását a szívkoszorúér-keringésre *in vivo* is megál-

lapítottuk patkányban. Ezekben a vizsgálatokban szívkoszorúér-görcsöt idéztünk elő 1 egység per testsúlykilogramm pitressin intravénás befecskendezésével.

A szívizomzatban az elégtelen vérellátottság kiváltotta oxigénellátottság-csökkenés az elektrokardiogramm T hullámának jellegzetes változását okozta (asphyxiás T hullám).

Ebben a vizsgálatban 1 órával a pitressin befecskendezése előtt a patkányoknak szájon keresztül vagy L-karnitint (350 mg/kg) vagy propionil-L-karnitint (350 mg/kg) vagy *Crataegus* kivonatot (100 mg/kg) vagy együttesen *Crataegus* kivonatot és L-karnitint vagy propionil-L-karnitint adtunk.

Ezekben a vizsgálatokban szintén egy váratlan és meglepő szinergetikus hatás volt megfigyelhető a karnitinek és a *Crataegus* kivonat védőhatása között.

1. Táblázat

Kezelés	Százalékos növekedés a kontrollhoz képest			
	CCF	CF	LVP	CR
L-karnitin	20	27	25	16
Propionil-L-karnitin	30	60	25	20
<i>Crataegus</i> extraktum	35	80	30	30
L-karnitin + <i>Crataegus</i> extraktum	50	155	30	30
Propionil-L-karnitin + <i>Crataegus</i> extraktum	85	190	35	35

2. táblázat

Kezelés	Védett patkányok	Gyengén védett patkányok	Nem védett patkányok
L-karnitin	0	3	7
Propionil-L-karnitin	2	4	4
<i>Crataegus</i> extraktum	2	3	5
L-karnitin + <i>Crataegus</i> extraktum	3	5	2
Propionil-L-karnitin + <i>Crataegus</i> extraktum	8	2	0

A találmány szerinti készítményt néhány szemléltető, nem szűkítő értelmű példán keresztül az alábbiakban mutatjuk be:

1. készítmény példa

Összetevő

L-karnitin 500 mg
Crataegus száraz extraktum (névlegesen 2,2 % flavonoid) 100 mg

2. készítmény példa

Összetevő

L-karnitin 500 mg
Crataegus száraz extraktum (névlegesen 2,2 % flavonoid) 250 mg

3. készítmény példa

Összetevő

L-karnitin 500 mg

Hidroalkoholos *Crataegus* extraktum 1 ml
(névlegesen 2,2 % flavonoid)

4. készítmény példa

Összetevő

Propionil-L-karnitin 500 mg

Crataegus száraz extraktum (névlegesen 100 mg
2,2 % flavonoid)

5. készítmény példa

Összetevő

Propionil-L-karnitin 500 mg

Hidroalkoholos *Crataegus* extraktum 1 ml
(névlegesen 2,2 % flavonoid)

6. készítmény példa

Összetevő

L-karnitin 250 mg

Propionil-L-karnitin 250 mg

Crataegus száraz extraktum (névlegesen 250 mg
2,2 % flavonoid)

7. készítmény példa

Összetevő

L-karnitin 100 mg

Acetil-L-karnitin 100 mg

Propionil-L-karnitin 100 mg

Crataegus száraz extraktum (névlegesen 100 mg
2,2 % flavonoid)

8. készítmény példa

Összetevő

L-karnitin	50 mg
Acetil-L-karnitin	50 mg
Propionil-L-karnitin	50 mg
Izovaleril-L-karnitin	50 mg
Butiril-L-karnitin	50 mg
<i>Crataegus</i> száraz extraktum (névlegesen 2,2 % flavonoid)	150 mg

9. készítmény példa

Összetevő

L-karnitin	100 mg
Acetil-L-karnitin	100 mg
<i>Crataegus</i> száraz extraktum (névlegesen 2,2 % flavonoid)	100 mg
Taurin	100 mg
α -ketoglutársav	100 mg
Q ₁₀ koenzim	20 mg
Resveratrol	2 mg

10. készítmény példa

Összetevő

L-karnitin	100 mg
Acetil-L-karnitin	100 mg
Propionil-L-karnitin	100 mg
<i>Crataegus</i> száraz extraktum (névlegesen 2,2 % flavonoid)	100 mg
<i>Allium sativum</i> extraktum	50 mg

Ginkgo biloba extraktum

50 mg

Az L-karnitin vagy az alkanoil-L-karnitin gyógyászati-
lag elfogadható sója alatt a vegyületeknek olyan savakkal
képzett sóit értjük, melyek nem okoznak nem kívánatos mér-
gező- vagy mellékhatásokat. Ezek a savak jól ismertek a
gyógyszerészek és a gyógyszerészet területén jártas szak-
emberek előtt.

Az ilyen sókra nem korlátozó értelmű példaként említ-
hetjük a következőket: klorid; bromid; jodid; aszpartát,
hidrogénaszpartát; citrát, hidrogén-citrát; tartarát; fosz-
fát, hidrogénfoszfát; fumarát, hidrogénfumarát; glicerín-
sav-foszfát; glükóz-foszfát; laktát; maleát, hidrogén-
maleát; orotát; oxalát; hidrogén-oxalát; szulfát, hidrogén-
szulfát; triklóracetát; trifluoracetát és metánszulfonát.

Az FDA által jóváhagyott gyógyászatiilag elfogadható
sók felsorolását találjuk az *Int. J. Pharm.* **33**, 201-217
(1986) szakirodalmi helyen, mely publikációra itt hivatko-
zunk.

Szabadalmi igénypontok

1. Kombinációs készítmény, mely hatóanyagként

(a) L-karnitin és propionil-L-karnitin vagy gyógyászatilag elfogadható sóik vagy ezek keverékei közül választott "karnitin"-t; és

(b) *Crataegus* kivonatot tartalmaz.

2. Az 1. igénypont szerinti készítmény, amelyben az (a) összetevő az acetil-L-karnitin, valeril-L-karnitin, izovaleril-L-karnitin és butiril-L-karnitin vagy gyógyászatilag elfogadható sóik vagy ezek keverékei közül választott további "karnitin"-t is tartalmaz.

3. Az 1. vagy 2. igénypont szerinti készítmény, amelyben a *Crataegus* kivonat a *Crataegus oxycantha*, a *Crataegus monogyna*, a *Crataegus levigata*, a *Crataegus pinnatifida* és a *Crataegus sinaica* fajok bogyóterméseinek, virágainak, hajtásainak vagy leveleinek, vagy ezek keverékének a kivonata.

4. A 3. igénypont szerinti készítmény, amelyben a *Crataegus* kivonat az említett *Crataegus* fajokból készített folyékony alkoholos, hidroalkoholos kivonat, tinktúra, porlasztott kivonat vagy száraz por kivonat.

5. A 3. vagy 4. igénypont szerinti készítmény, amelyben a *Crataegus* kivonat legalább 2,2 tömeg% flavonoidot, vagy 18,75 tömeg% procianidin oligomert, vagy 1 tömeg% vitexin-2-rhamnosidot tartalmaz.

6. Az 1-5. igénypontok bármelyike szerinti készítmény, ahol a gyógyászatilag elfogadható sókat az alábbi sók közül választjuk meg: klorid; bromid; jodid; aszpartát, hidrogénaszpartát; citrát, hidrogén-citrát; tartarát; foszfát, hidrogénfoszfát; fumarát, hidrogénfumarát; glicerinfoszfát; glükóz-foszfát; laktát; maleát, hidrogénmaleát; orotát; oxalát; hidrogénoxalát; szulfát, hidrogén-szulfát; triklóracetát; trifluoracetát és metánszulfonát.

7. Az 1-6. igénypontok bármelyike szerinti készítmény, mely vitaminokat, koenzimeket, ásványi anyagokat aminosavakat és/vagy antioxidánsokat is tartalmaz.

8. Az 1-7. igénypontok bármelyike szerinti készítmény, orálisan beadható táplálék-kiegészítőformájában.

9. Az 1-7. igénypontok bármelyike szerinti készítmény, orálisan vagy parenterálisan, rektálisan, szublingválisan vagy transzdermálisan beadható gyógyászati készítmény formájában.

10. A 8. igénypont szerinti táplálék-kiegészítő szív- és érrendszeri megbetegedések, szívizom-elégtelenség, szívkoszorúér megbetegedések, perifériás érmegbetegedések, fáradékonyság, szívritmuszavar és a kóros ingerlékenység megelőzésére.

11. A 9. igénypont szerinti gyógyászati készítmény szív- és érrendszeri megbetegedések, szívizom-elégtelenség, szívkoszorúér megbetegedések, perifériás érmegbetegedések, fáradékonyság, szívritmuszavar és a kóros ingerlékenység kezelésére.

12. A 10. igénypont szerinti táplálék-kiegészítő szilárd, félfolyékony vagy folyékony formában.

13. A 11. igénypont szerinti gyógyászati készítmény szilárd, félfolyékony vagy folyékony formában.

14. A 12. igénypont szerinti táplálék-kiegészítőtabletták, gyógycukorkák, pirulák, kapszulák, granulátumok vagy szirupok formájában.

15. A 13. igénypont szerinti gyógyászati készítmény tabletták, gyógycukorkák, pirulák, kapszulák, granulátumok, szirupok, ampullák vagy cseppek formájában.

A meghatalmazott:

Danubia Szabadalmi és
Védjegy Iroda Kft.

Kmethy Boglárka
Kmethy Boglárka

szabadalmi ügyvivőjelölt

Reg. sz. 16306

2002. JÚL 19.