



(19) REPUBLIKA HRVATSKA
DRŽAVNI ZAVOD ZA
INTELEKTUALNO VLASNIŠTVO

(10) Identifikator
dokumenta:



HR P20030348 A2

HR P20030348 A2

(12) PRIJAVA PATENTA

(51) Int. Cl.⁷: A 61 K 31/401
A 61 K 31/198
A 61 K 31/455
A 61 K 31/375
A 61 P 3/06

(21) Broj prijave u HR: P20030348A
(22) Datum podnošenja prijave patenta u HR: 02.05.2003.
(43) Datum objave prijave patenta u HR: 30.06.2005.
(86) Broj međunarodne prijave: PCT/US01/31203
Datum podnošenja međunarodne prijave 03.10.2001.
(87) Broj međunarodne objave: WO 02/28379
Datum međunarodne objave 11.04.2002.

(31) Broj prve prijave: 60/237,186 (32) Datum podnošenja prve prijave: 03.10.2000. (33) Država ili organizacija podnošenja prve prijave: US

(71)(72) Podnositelj prijave i izumitelj: Matthias Rath, 4699 Old Ironside Drive, Suite 370, Santa Clara, 95054 CA, US

(74) Punomoćnik: Damir Mijatović, Zagreb, HR

(54) Naziv izuma: KOMPOZICIJE I POSTUPCI ZA SNIŽAVANJE LIPOPROTEINA (A) U PLAZMI TE FAKTORI RIZIKA ZA KARDIOVASKULARNA OBOLJENJA

(57) Sažetak: Predmetni izum pruža na kompozicije i postupke za snižavanje lipoproteina (a) u plazmi kod ljudi. Predmetni izum pruža na kompozicije i postupke za snižavanje faktora rizika za kardiovaskularna oboljenja. Štoviše, predmetni izum pruža terapijske alternative sadašnjim farmaceutskim intervencijama za snižavanje kolesterola, LDL - kolesterola, triglicerida i drugih metaboličkih faktora rizika.

HR P20030348 A2

OPIS IZUMA

Ova prijava poziva se na privremenu prijavu Provisional Application Serial No. 60/237,186, predano 3. 10.2000., čiji je sadržaj u svojoj potpunosti ovdje uključen putem reference.

Područje izuma

Ovaj izum odnosi se na kompozicije i postupke za snižavanje lipoproteina (a) u plazmi kod ljudi i na snižavanje faktora rizika za kardiovaskularna oboljenja.

Pozadina izuma

Kardiovaskularna oboljenja su broj jedan uzrok smrtnosti u industrijaliziranom svijetu. Prema Svjetskoj zdravstvenoj organizaciji (World Health Organization) više od 12 milijuna ljudi svake godine doživljava srčani udar i kap. Kontroliranje faktora rizika za kardiovaskularna oboljenja je ključni preventivni i terapijski cilj u smanjivanju ove visoke smrtnosti. Dobro ustanovljeni faktori rizika za kardiovaskularna oboljenja uključuju povišene razine kolesterola u plazmi (hiperkolesterolemija), triglicerida, homocisteina i izvjesnih lipoproteina (kao što su lipoprotein niske gustoće (LDL) i lipoprotein (a) [ovdje dalje skraćen kao "Lp (a)"].

Većina lipida u krvi prenosi se u plazmi vezano na čestice lipoproteina. Lipoproteini su nosači velike molekulske težine kolesterola i triglicerida u plazmi u obliku kolesterol estera. Oni su micelarni kompleksi lipid-protein koji obuhvaćaju jedan ili više proteina povezanih s polarnim lipidima koji okružuju jezgu što sadrži kolesterol. Prepoznato je pet glavnih klasa gustoće lipoproteina: kilomikroni, lipoproteini vrlo niske gustoće (VLDL), lipoproteini srednje gustoće (IDL), lipoproteini niske gustoće (LDL) i lipoproteini visoke gustoće (HDL).

Dodatno uz ovih pet glavnih klasa gustoće lipoproteina, identificiran je Lp (a). Struktura Lp (a) je usko povezana s LDL u tome da sadrži LDL s dodatnim disulfidno vezanim apolipoproteinom (a), također poznatim kao "apo (a)", koji je vezni protein visoke molekulske težine. Apo (a) je opet vezan kovalentno na glikoprotein Apo B 100, također poznat kao "apolipoprotein B-100", koji je sastavni dio LDL. Dok Apo B100 omogućava da molekula LDL prenosi hidrofolni kolesterol u plazmi i staničnoj tekućini, apo (a) je topljiv u vodi i ne veže lipid. Glavno mjesto za sintezu plazmatskog apo (a) izgleda da je jetra. Trenutačno nije poznato gdje se Lp (a) sastavlja. Lp (a) kolesterol izgleda da je loša forma kolesterola, s obzirom da su povišene vrijednosti Lp (a) povezane s razvojem ateroskleroze, koronarnog srčanog oboljenja, infarkta miokarda, cerebralnog infarkta i restenoze nakon balonske angioplastike.

Struktura Lp (a) ima visoku homologiju s plasminogenom što pruža vezu između aterogeneze i sistema zgrušavanja. Postavljena je hipoteza da Lp (a) može inhibirati sistem fibrinolize. Pokazano je da se Lp (a) kompetitivno veže na mjesto vezanja plasminogena i smanjuje količinu plazmina dobivenog pomoću tkivnog aktivatora plasminogena. Nadalje, pokazano je da se Lp (a) može vezati na fibrin i može spriječiti degradaciju postojećeg tromba plazminom.

Među različitim lipoproteinima Lp (a) je često povezan s najvećim rizikom kardiovaskularnih oboljenja. Nekoliko činjenica o Lp (a) je naročito vrijedno za primijetiti u vezi s predmetnim izumom (za pregled vidi: Rath, M. et al., "Detect ion and Quanti fication of Lipoprotein (a) in the Arterial Wall of 107 Coronary Bypass Patients, "Arteriosclerosi s 9: 579-592 (1989), uključen ovdje u potpunosti putem reference) Na primjer, Lp (a) se selektivno nakuplja u atero sklerotičnim naslagama i doprinosi veličini ovih naslaga što na koncu dovodi do srčanog infarkta i udara; i količina Lp (a) koja se taloži unutar stijenki arterija ovisi o razini ovog lipoproteina u plazmi. Studije su pokazale da je Lp (a) vezan na glikozaminoglikan pogodniji za gutanje makrofagima i stoga se može smatrati da djeluje za pomaganje konverzije u pjenaste stanice.

U vidu s ovim, smatra se da Lp (a) ima ulogu u nastupanju i pogoršanju arterioskleroze. Za ishemična srčana oboljenja, moždani infarkt, karotidnu sklerozu, cerebrovaskularnu demenciju i dijabetes, Lp (a) se smatra da je štetan faktor.

Tako, snižavanje razina Lp (a) u plazmi postaje poželjna terapijska meta koja može smanjiti rizik kardiovaskularnih oboljenja kod milijuna ljudi.

Usprkos široko raširenom vjerovanju da su individualne razine Lp (a) u plazmi u velikoj mjeri određene genetskim faktorima ima izvještaja koji pokazuju različite spojeve upotrijebljene za djelovanje na njegovu razinu u plazmi kod ljudi. Objavljeno je da steroidni hormoni mogu sniziti razine Lp (a) u plazmi. Na primjer, pokazalo se da na koncentracije Lp (a) u plazmi utječe davanje anaboličkih steroida, progesterona i estrogena ženama u postmenopauzi. Terapija estrogenom kod muškaraca s rakom prostate smanjila je 50% Lp (a) u plazmi. Objavljena evropska prijava patenta O 605 193 iznosi anti e s trogenska i antiandrogena sredstva za snižavanje ukupnih razina kolesterola i LDL u serumu U. S. Pat. No. 5,668,162 opisuje antibakterijski i antiseptički spoj, izotijazolon, u snižavanju Lp (a) u plazmi. U. S. Pat. No. 5,607,965 opisuje kondenzirani tanin koji postoji u biljkama, poznat kao proantocijanidin, da ima djelovanje

snižavanja Lp (a). U. S. Pat. No. 5,489,611 opisuje organski spoj, retinoid, da snižava razine Lp (a). Međutim, svi ovi spojevi imaju značajne nuspojave koji pokazuju da je njihova korist pri dugotrajnom davanju upitna.

U. S. Pat. No. 5,627,172 opisuje kako kreatinski derivati snižavaju kolesterol, lipide ili lipoproteine u plazmi. Međutim, ne pokazuje se djelovanje ovog spoja na Lp (a) u plazmi. U. S. Pat. No. 5,929,091 opisuje postupak za snižavanje Lp (a) u plazmi putem inhibiranja transfera mikrosomskog triglicerida. Svi gornji patenti su ovdje uključeni u potpunosti putem reference.

Potrebna je sigurna kompozicijska terapija koja može sniziti Lp (a) u plazmi. Mi smo sada otkrili kompoziciju biokemijskih spojeva koja je efikasna za snižavanje Lp (a) u plazmi kod ljudi.

Sažetak izuma

Jedan cilj predmetnog izuma je da pruži na raspolaganje prikladni farmaceutski postupak koji se može preporučiti kao preventivno i terapijsko sredstvo za efikasno, sigurno i dugotrajno snižavanje Lp (a) u plazmi.

Drugi cilj predmetnog izuma je da pruži terapijske alternative za suvremene farmaceutske intervencije - općenito povezane s nuspojavama - za snižavanje kolesterola, LDL -kolesterola, triglicerida i / ili drugih metaboličkih faktora rizika.

Drugi cilj predmetnog izuma je da pruži biokemijsku kompoziciju za snižavanje Lp (a) koja pokazuje izuzetne efekte snižavanja Lp (a) u plazmi.

Drugi cilj predmetnog izuma je da pruži postupke za ispravljanje disfunkcije metabolizma hepatocita i time snižavanja Lp (a) u plazmi.

Drugi cilj predmetnog izuma je da pruži postupke za ispravljanje disfunkcije metabolizma hepatocita i smanjivanje faktora rizika primarno proizvedenih u jetri, kao što su LDL -kolesterol, trigliceridi i homocistein.

Drugi cilj predmetnog izuma je da pruži terapijske kompozicije za liječenje ljudi u kojima je uključen Lp (a) uključujući ishemična srčana oboljenja, arteriosklerozu, cerebrovaskularna oboljenja i slično.

Predmetni izum pruža kompoziciju biokemijskih tvari koje obuhvaćaju askorbinsku kiselinu, niacin, lizin i prolin gdje je kompozicija u terapijski efikasnim količinama za snižavanje koncentracije lipoproteina u plazmi kod sisavca.

Predmetni izum pruža kompoziciju biokemijskih tvari koje obuhvaćaju askorbinsku kiselinu, askorбил palmitat, beta-, gama-, delta-tokoferol-smjesu, betakaroten, biotin, kalcijev askorbat, kalcijev glicinat, karoteinoidnu smjesu, kolkalciferol, krom glicinat, bioflavonoide iz citrusa, koenzim Q10, bakar glicinat, cijanokobalamin, d-alfatokoferol, d-kalcij pantotemat, dikalcij fosfat, folnu kiselinu, inozitol, L-arginin, L-karnitin, L-cistein, L-lizin, L-prolin, L-seleonometionin, magnezij askorbat, magnezij glicinat, mangan helat, molibden glicinat, nijacin, nijacinamid, kalij helat, piknogenol, piridoksin, riboflavin, tiamin i cink glicinat, gdje je kompozicija u terapijski efikasnim količinama za snižavanje koncentracije lipoproteina u plazmi kod sisavca.

Predmetni izum pruža postupak za snižavanje koncentracije lipoproteina u plazmi kod sisavca koji obuhvaća davanje sisavcu kompozicije biokemijskih tvari koje obuhvaćaju askorbinsku kiselinu, niacin, lizin i prolin, gdje je kompozicija u terapijski efikasnim količinama za snižavanje koncentracije lipoproteina u plazmi kod sisavca.

Predmetni izum pruža postupak za snižavanje koncentracije lipoproteina u plazmi kod sisavca koji obuhvaća davanje sisavcu kompozicije biokemijskih tvari koje obuhvaćaju askorbinsku kiselinu, askorбил palmitat, beta-, gama-, delta-tokoferol-smjesu, betakaroten, biotin, kalcij askorbat, kalcij glicinat, karoteinoid smjesu, kolkalciferol, krom glicinat, bio flavonoide iz citrusa, koenzim Q10, bakar glicinat, cijanokobalamin, d-alfa-tokoferol, d-kalcij pantotemat, dikalcij fosfat, folni kiselinu, inozitol, L-arginin, L-karnitin, L-cistein, L-lizin, L-prolin, L-seleonometionin, magnezij askorbat, magnezij glicinat, mangan helat, molibden glicinat, nijacin, nijacinamid, kalij helat, piknogenol, piridoksin, riboflavin, tiamin i cink glicinat, gdje je kompozicija u terapijski efikasnim količinama za snižavanje koncentracije lipoproteina u plazmi kod sisavca.

Kratak opis crteža

Slika 1 prikazuje promjenu koncentracije Lp (a) u plazmi kod ljudi prije i nakon 12 tjedana terapije.

Slika 2 prikazuje promjenu koncentracije ukupno« kolesterola, LDL-kolesterola i triglicerida u plazmi kod ljudi prije i nakon 12 tjedana terapije.

Detaljan opis izuma

Sljedeće definicije pružene su za neke od izraza upotrijebljenih u ovoj specifikaciji.

Kako je ovdje upotrijebljeno, "normalna koncentracija Lp (a)" odnosi se na prosječnu koncentraciju Lp (a) u plazmi ispod 25 mg/dl.

Kako je ovdje upotrijebljeno, "povišena koncentracija Lp (a)" odnosi se na prosječnu koncentraciju Lp (a) u plazmi iznad 25 mg/dl.

Kako je ovdje upotrijebljeno, "akutno povišenje koncentracije Lp (a)" odnosi se na prosječnu koncentraciju Lp (a) u plazmi iznad 25 mg/dl kroz manje od tjedan dana.

Kako je ovdje upotrijebljeno, "kronično povišenje koncentracije Lp (a)" odnosi se na prosječnu koncentraciju Lp (a) iznad 25 mg/dl kroz dulje od tjedan dana.

Kako je ovdje upotrijebljeno, "ukupni kolesterol" odnosi se na zbroj kolesterola u plazmi koji je sadržan u glavnim lipoproteinima plazme kao što su kilomikroni, VLDL, LDL i HDL.

Kako je ovdje upotrijebljeno, "LDL kolesterol" odnosi se na kolesterol sadržan u LDL lipoproteinu plazme.

Kako je ovdje upotrijebljeno, "kardiovaskularna oboljenja", u kontekstu predmetnog izuma, odnosi se na ona bolesna stanja koja su povezana s visokim razinama Lp (a) u plazmi kao i drugim lipoproteinima kao što su LDL; te uključuje, među ostalim, arteriosklerozu, aterosklerozu, bolest koronarnih arterija, bolest perifernih arterija, infarkt miokarda, udar, restenozu i stenozu bypass umetka.

Kako je ovdje upotrijebljeno, izraz "efikasna količina" ovdje upotrijebljen odnosi se na to da je neka količina biokemijske kompozicije iznesene u ovoj prijavi, kada se daje humanom subjektu kojem ona treba, dovoljna da snizi koncentraciju Lp (a) u plazmi ili da inhibira nastajanje apo (a), ili da snizi koncentraciju drugih lipoproteina u plazmi.

Kako je ovdje upotrijebljeno, izraz "terapeutske efikasne količine" ovdje upotrijebljen odnosi se na količinu biokemijske kompozicije iznesene u ovoj prijavi koja je, kada se daje humanom subjektu kojem ona treba, dovoljna da provede liječenje bolesnih stanja ublaženih snižavanjem Lp (a) ili drugih lipoproteina. Terapeutske efikasne količine može rutinski odrediti stručnjak uobičajene vještine u području uzimajući u obzir njegovo / njezino znanje i ovo izlaganje.

Kako je ovdje upotrijebljeno, izraz "liječenje" odnosi se na liječenje stanja bolesti kod čovjeka, koje stanje bolesti je ublaženo smanjivanjem razina Lp (a) ili drugih lipoproteina u plazmi; i uključuje inhibiranje bolesti ili olakšavanje bolesti. Ovdje upotrijebljeno "liječenje" također uključuje sprečavanje, inhibiranje ili olakšavanje bolesnog stanja da se pojavi kod čovjeka.

Kako je ovdje upotrijebljeno, izraz "farmaceutski prihvatljiva sol" odnosi se na one soli koje zadržavaju biološku efikasnost i svojstva aktivnog sastojka biokemijske kompozicije a nisu inače nepoželjne. Farmaceutski prihvatljive soli uključuju, ali nisu na njih ograničene, natrij, kalij, kalcij, magnezij, aluminij i slično.

Kako je ovdje upotrijebljeno, izraz "askorbat" uključuje bilo koju farmaceutski prihvatljivu sol askorbata, uključujući natrij askorbat, kao i samu askorbinsku kiselinu. Izraz "lizin" odnosi se na lizin u svojem električno neutralnom obliku ili farmaceutski prihvatljiva sol lizina koja uključuje lizin hidroklorid, lizin dihidroklorid, lizin sukcinat, lizin glutamat i lizin orotat. Izraz "prolin" odnosi se na prolin i prolin u farmaceutski prihvatljivo sol prolina što uključuje prolin hidroklorid, prolin glutamat i slično.

Povećana koncentracija Lp (a) u plazmi predstavlja faktor rizika za udar i srčani infarkt. S obzirom da se Lp (a) u plazmi isključivo proizvodi u jetri, zaključili smo da bi primarni uzrok prevelike produkcije Lp (a) trebao biti oštećen metabolizam u stanicama jetre (hepatociti). Uzrok ovog opterećenja metabolizma bio bi manjak izvjesnih biokemijskih spojeva potrebnih kao koenzimi u Krebsovom ciklusu, respiratornom lancu i za druge funkcije metabolizma u hepatocitima.

Krebsov ciklus se također naziva ciklus trikarboksilne kiseline (TCA) i ciklus limunske kiseline. On je konačni katabolički put oksidacije molekula kao goriva. Dva atoma ugljika ulaze u ciklus limunske kiseline kao acetil CoA i dva atoma ugljika izlaze kao CO₂. U toku ciklusa odvijaju se četiri reakcije oksidacije - redukcije da se dobije redukcijski potencijal u obliku tri molekule NADH i jedne molekule FADH₂. Također nastaje fosfatna veza visoke energije (GTP).

Dodatne izvedbe i prednosti izuma bit će predočene u opisu koji slijedi i djelomično će biti očito iz opisa ili se može naučiti prakticiranjem izuma. Ovaj izum se može realizirati i dobiti putem kompozicije i postupka liječenja naročito istaknutih iz opisa i crteža te iz patentnih zahtjeva.

- 5 Kompozicija biokemijskih tvari može sadržavati najmanje jedan spoj askorbata izabran iz skupine koja se sastoji od askorbinske kiseline, farmaceutski prihvatljivih askorbatnih soli i / ili njihovih smjesa u kombinaciji s najmanje jednim spojem nijacina izabranim iz skupine nikotinske kiseline, nijacin amida ili druge nijacinske soli, lizin hidroklorida ili farmaceutski prihvatljivih soli lizina, proline hidroklorida ili njegovih farmaceutski prihvatljivih soli i / ili smjesa ovih spojeva. Kompozicija može biti efikasna za snižavanje razina lipoproteina (a) u plazmi, lipoproteina niske gustoće (LDL), kolesterola, triglicerida, homocisteina i / ili drugih metaboličkih faktora rizika za kardiovaskularna oboljenja.

Primjeri farmaceutskih kompozicija korisnih za sprečavanje ili liječenje kardiovaskularnih oboljenja opisani su, na primjer, u U. S. Patent br. 5, 278,189, 5,650,418, 5,230,996, svaki od kojih je ovdje uključen u svojoj potpunosti.

- 15 Davanje spojeva izuma, u čistom obliku ili u odgovarajućoj farmaceutskoj kompoziciji, može se provoditi na bilo koji prihvatljiv način davanja ili farmaceutski prihvatljiv način dostavljanja koji može služiti sličnoj svrsi. Načini davanja i farmaceutski prihvatljivi načini dostavljanja uključuju, ali nisu na njih ograničeni, oralno, nazalno, parenteralno, topičko ili transdermalno davanje ili dostavljanje u obliku čvrstih, polučvrstih, liofiliziranog praška ili tekućih formi doziranja. Forme doziranja uključuju tablete, supozitorije, pilule, mekane elastične i tvrde želatinske kapsule, praškove, otopine, 20 suspenzije ili aerosole ili slično, preferirano u jediničnim formama doziranja prikladnim za jednostavno davanje preciznih doza.

Kompozicije mogu uključivati konvencionalni farmaceutski nosač ili ekscipijent i spoj prema izumu kao aktivno sredstvo i, dodatno, može uključivati druga medicinska sredstva, farmaceutska sredstva, nosače, pomoćna sredstva itd.

- 25 Preferirani način davanja je oralno, primjenom povoljnog dnevnog režima doziranja koji se može prilagoditi prema stupnju ozbiljnosti bolesnog stanja koje se liječi. Za takvo oralno davanje farmaceutski prihvatljiva kompozicija koja sadrži spojeve izuma ili njihovu farmaceutski prihvatljivu sol, nastaje uključivanjem bilo kojih normalno upotrebljivanih farmaceutski prihvatljivih ekscipijenata, kao što su farmaceutski čisti manitol, laktoza, škrob, predželatizirani škrob, magnezij stearat, natrij saharin, talk, celuloza eter derivati, glukozna želatina, sukroza, citrat, propil galat i slično. Takve kompozicije imaju oblik otopina, suspenzija, tableta, pilula, kapsula, praškova, formulacija sa 30 suzdržanim otpuštanjem i slično.

Preferirano takve kompozicije će imati oblik kapsule, kaplete ili tablete i stoga će također sadržavati razrjeđivač kao što je laktoza, sukroza dikalcij fosfat i slično; sredstvo za razgradnju kao što su kroskarmeloza natrij ili njeni derivati; 35 sredstvo za podmazivanje kao što su magnezij stearat i slično; i vezivo kao što su škrob, akacija guma, polivinilpirolidon, želatina, celuloza eter derivati i slično.

Spojevi izuma u farmaceutski prihvatljivom obliku daju se terapijski efikasnoj količini koja će varirati ovisno o nizu različitih faktora uključujući aktivnost specifičnih upotrijebljenih spojeva; metaboličku stabilnost i duljinu djelovanja spojeva; dob, tjelesnu težinu, opće zdravlje, spol i dijetu pacijenta; način i vrijeme davanja; brzinu izlučivanja; 40 kombinaciju lijekova; težinu konkretnog stanja bolesti; i pacijenta koji je podvrgnut liječenju. Općenito, terapijski efikasna dnevna doza nije manje od oko 10% i nije više od oko 200% količina pojedinih sastojaka navedenih u tablici 1. Najviše preferirano, terapijski efikasna dnevna doza je oko 50% identična s popisom komponenata u tablici 1.

- 45 Sljedeći specifični primjeri su dani kao vodič za pomoć u praksi i nisu namijenjeni kao ograničenje dometa izuma.

Primjeri

Primjer 1

- 50 Ovaj primjer ilustrira preparaciju reprezentativne farmaceutske kompozicije koja sadrži biokemijske spojeve popisane u sljedećoj tablici (tablica 1).

Tablica 1

55 Biokemijska tvar	Jedinice	Količina
Askorbinska kiselina	mg	1580
Askorbil palmitat	Mg	620
Beta-, gama-, delta-tokoferol smjesa	Mg	22
Betakaroten	Mcg	999
Biotin	Mcg	165
Kalcij askorbat	Mg	1050

Kalcij glicinat	Mg	35
Karotenoid-smjesa : (α -karoten, lutein, zea-kriptoksantin)	Mcg	50
Kol kalciferol	Mcg	3,3
Krom glicinat	Mcg	10
Bioflavonoidi iz agruma	Mg	550
Koenzim Q10	mg	7
Bakar glicinat	mcg	330
Cijanokobalamin	mcg	20
D-alfa-tokoferol	mg	154
D-kalcij pantotemat	mg	90
Dikalcij fosfat	mg	15
Folna kiselina	mcg	490
Inozitol	mg	35
L-Arginin	mg	40
L-Karnitin	Mg	135
L-Cistein	Mg	35
L-Lizin	Mg	110
L-Prolin	Mg	110
L-Selenometionin	Mcg	20
Magnezij askorbat	Mg	1050
Magnezij glicinat	Mcg	40
Mangan helat	Mcg	1300
Molibden glicinat	mcg	4
Nijacin	mg	60
Nijacinamid	mg	335
Kalij helat	mg	20
Piknogenol	mg	7
Piridoksin	mg	20
Riboflavin	mg	7
Tiamin	mg	7
Cink glicinat	mg	7
mg = miligrami		
mcg = mikrogrami		

Primjer 2

- 5 Za prikazivanje korisnosti kompozicije izuma kao terapijskog sredstva za liječenje bolesna stanja koja se ublažavaju snižavanjem Lp (a) razina u plazmi ocijenili smo kompozicije ovih biokemijskih spojeva prema njihovoj sposobnosti za snižavanje Lp (a) i drugih lipoproteina u plazmi kod ljudi.
- 10 Dávali smo biokemijsku kompoziciju koja sadrži spojeve popisane u tablici 1 u istraživačkoj kliničkoj studiji s 14 pacijenata. Različiti klinički parametri su bilježeni prije davanja kompozicije. Uzorci krvi su sakupljeni iz vene na početku ispitivanja i razine raznih lipoproteina u plazmi praćene su putem ELISA probe.
- 15 Dob ove skupine od 14 pacijenata bila je u rasponu od 34 do 68 godina starosti. Ova skupina humanih subjekata bila je klinički klasificirana kao poligenička hiperlipidemija. Prosječna razina Lp (a) u plazmi bila je 71 mg/dl. Prosječna razina ukupnog kolesterola u plazmi bila je 293 mg/dl. Prosječna razina LDL-kolesterola u plazmi bila je 195 mg/dl. Prosječna razina triglicerida u plazmi bila je 193 mg/dl.
- 20 Ovi pacijenti dobili su biokemijske spojeve popisane u tablici, 1 kao dnevnu dozu. Pacijenti su dobivali spojeve izuma kroz period od tri mjeseca. Na kraju tri mjeseca nakon terapijske intervencije opet su sakupljeni uzorci krvi iz vene na kraju ispitivanja. Koncentracije različitih lipoproteina u plazmi praćene su putem ELISA probe.
- 25 Rezultati ispitivanja, kako prikazuju slika 1 i slika 2, pokazuju da su pacijenti, nakon terapijskog davanja kompozicija, došli do sljedećih prosječnih snižavanja razina u plazmi.
1. Lp (a) od 71 mg/dl do 64 mg/dl, smanjenje od 13%;
 2. Ukupni kolesterol od 293 mg/dl do 252 mg/dl smanjenje od 14%;
 3. LDL kolesterol od 195 mg/dl do 176 mg/dl, smanjenje od 10% ; i
 4. Trigliceridi od 193 mg/dl do 151 mg/dl smanjenje od 22 %.
- 30 Rezultati su dalje prikazani grafički na slici 1 i slici 2.

Slika 1 je graf za polaznu studiju provedenu s 14 pacijenata s različitim oblicima poremećaja lipida (hiperlipoproteinemija). Njihova prosječna razina lipoproteina (a) na početku studije bila je 71 mg/dl (miligrama po decilitru). Nakon terapijske primjene formula u tablici 1 razine lipoproteina (a) snizile su se unutar 12 tjedana do prosječno 62 mg/dl. Ovo odgovara smanjenju ovog faktora rizika u plazmi od 13%.

Slika 2 je graf koji pokazuje efekt snižavanja kompozicija tablice 1 na dodatne faktore rizika za kardiovaskularne bolesti. Unutar 12 tjedana terapije razina ukupnog kolesterola snizila se prosječno od 293 mg/dl do 252 mg/dl (-14%), LDL kolesterola od 195 mg/dl do 16 mg/dl (-10%) i triglicerida od 193 mg/dl do 151 mg/dl (-22%).

Kada se kemijski spojevi predmetnog izuma kombiniraju koncentracija lipoproteina u plazmi se značajno smanji. Ovaj kombinirani efekt je iznenađujući u svojoj djelotvornosti snižavanja koncentracije ovih lipoproteina u plazmi kao i rizika kardiovaskularnih bolesti. Snižavanje koncentracije u plazmi kroz vrijeme trajanja od 12 tjedana ukazuje na terapijski potencijal biokemijskih kompozicija za kontrolu kroničnog povišenja lipoproteina kod ljudi.

Dok je predmetni izum opisan uz referencu na njegove specifične izvedbe, stručnjaci u području trebaju razumjeti da se mogu učiniti različite promjene i ekvivalenti se mogu supstituirati bez odstupanja od pravog duha i dometa izuma. Stručnjak uobičajene vještine u području trebao bi uvažiti da efikasne količine biokemijskih spojeva mogu varirati ovisno o varijacijama kod pacijenata, trajanju liječenja itd. Modifikacije se mogu načiniti da se prilagodi određenoj situaciji i kompoziciji u pitanju. U predmetnoj prijavi opisano je niz izvedbi izuma; bez obzira na to, shvatit će se da sve takve modifikacije imaju namjeru da budu unutar dometa sljedećih patentnih zahtjeva.

PATENTNI ZAHTEVI

- Kompozicija biokemijskih tvari **naznačena time** da obuhvaćaju askorbinsku kiselinu, nijacin, lizin i prolin gdje je kompozicija u terapijski efikasnim količinama za snižavanje koncentracije lipoproteina u plazmi kod sisavca.
- Kompozicija biokemijskih tvari prema zahtjevu 1 **naznačena time** da se askorbinska kiselina izabere iz skupine koja se sastoji od askorbinske kiseline i njene farmaceutski prihvatljive soli.
- Kompozicija biokemijskih tvari prema zahtjevu 1 **naznačena time** da se nijacin izabere iz skupine nikotinske kiseline, nijacin amida i njihovih farmaceutski prihvatljive soli.
- Kompozicija biokemijskih tvari prema zahtjevu 1 **naznačena time** da se lizin izabere iz skupine koja se sastoji od lizina, lizin hidroklorida i njihovih farmaceutski prihvatljive soli.
- Kompozicija biokemijskih tvari prema zahtjevu 1 **naznačena time** da se prolin izabere iz skupine koja se sastoji od prolina, prolin hidroklorida i njihovih farmaceutski prihvatljive soli.
- Kompozicija biokemijskih tvari prema zahtjevu 1 **naznačena time** da se lipoprotein izabere iz skupine koja se sastoji od ukupnog kolesterola, LDL kolesterola, triglicerida, lipoproteina niske gustoće i homocisteina.
- Kompozicija biokemijskih tvari prema zahtjevu 1 **naznačena time** da je lipoprotein Lp(a).
- Kompozicija biokemijskih tvari prema zahtjevu 1 **naznačena time** da je sisavac čovjek.
- Kompozicija biokemijskih tvari **naznačena time** da obuhvaćaju askorbinsku kiselinu, askorбил palmitat, beta-, gama-, delta- tokoferol-smjesu, betakaroten, biotin, kalcijev askorbat, kalcijev glicinat, karotenoidnu smjesu, kolkaići ferol, krom glicinat, bio flavonoide iz agruma, koenzim Q10, bakar glicinat, cijanokobalamin, d-alfatokoferol, d-kalcij pantotemat, dikalcij fosfat, folnu kiselinu, inozitol, L-arginin, L-karnitin, L-cistein, L-lizin, L-prolin, L-selenometionin, magnezij askorbat, magnezij glicinat, mangan helat, molibden glicinat, nijacin, nijacinamid, kalij helat, piknogenol, piridoksin, riboflavin, tiamin i cink glicinat, gdje je kompozicija u terapijski efikasnim količinama za snižavanje koncentracije lipoproteina u plazmi kod sisavca.
- Kompozicija biokemijskih tvari prema zahtjevu 9 **naznačena time** da se lipoprotein izabere iz skupine koja se sastoji od ukupnog kolesterola, LDL kolesterola, triglicerida, lipoproteina niske gustoće i homocisteina.
- Kompozicija biokemijskih tvari prema zahtjevu 9 **naznačena time** da je lipoprotein Lp(a).
- Kompozicija biokemijskih tvari prema zahtjevu 9 **naznačena time** da je sisavac čovjek.
- Kompozicija biokemijskih tvari prema bilo kojem od zahtjeva 1-12 **naznačena time** da se priskrbljuje čovjeku u obliku tableta, pilula, injekcija, infuzija, inhalacija, supozitorija ili drugog farmaceutski prihvatljivog načina dostave.
- Postupak za snižavanje koncentracije lipoproteina u plazmi kod sisavca **naznačen time** da obuhvaća davanje sisavcu kompozicije biokemijskih tvari koje obuhvaćaju askorbinsku kiselinu, nijacin, lizin i prolin gdje je kompozicija u terapijski efikasnim količinama za snižavanje koncentracije lipoproteina u plazmi kod sisavca.
- Postupak prema zahtjevu 14 **naznačen time** da se lipoprotein izabere iz skupine koja se sastoji od ukupnog kolesterola, LDL kolesterola, triglicerida, lipoproteina niske gustoće i homocisteina.
- Postupak prema zahtjevu 14 **naznačen time** da je lipoprotein Lp (a).
- Postupak prema zahtjevu 14 **naznačen time** da je sisavac čovjek.
- Postupak prema bilo kojem od zahtjeva 15 17 **naznačen time** da se koncentracija lipoproteina u plazmi smanjuje najmanje 4 %.

19. Postupak prema bilo kojem od zahtjeva 15 -17 **naznačen time** da se koncentracija lipoproteina u plazmi smanjuje najmanje 8 %.
20. Postupak prema bilo kojem od zahtjeva 15 -17 **naznačen time** da se koncentracija lipoproteina u plazmi smanjuje najmanje 12%.
- 5 21. Postupak za snižavanje koncentracije lipoproteina u plazmi kod sisavca **naznačen time** da obuhvaća davanje sisavcu kompozicije biokemijskih tvari koje obuhvaćaju askorbinsku kiselinu, askorбил palmitat, beta-, gama-, delta-tokoferol-smjesu, betakaroten, biotin, kalcijev askorbat, kalcijev glicinat, karoteinoidnu smjesu, kolikalni ferol, krom glicinat, bio flavonoide iz agruma, koenzim Q10, bakar glicinat, cijanokobalamin, d-alfatokoferol, d-kalcij pantotemat, dikalcij fosfat, folnu kiselinu, inozitol, L-arginin, L-karnitin, L-cistein, L-lizin, L-prolin, L-seleoneometionin, magnezij askorbat, magnezij glicinat, mangan helat, molibden glicinat, nijacin, nijacinamid, kalij helat, pknogenol, piridoksin, riboflavin, tiamin i cink glicinat, gdje je kompozicija u terapijski efikasnim količinama za snižavanje koncentracije lipoproteina u plazmi kod sisavca.
- 10 22. Postupak prema zahtjevu 21 **naznačen time** da se lipoprotein izabere iz skupine koja se sastoji od ukupnog kolesterola, LDL kolesterola, triglicerida, lipoproteina niske gustoće i homocisteina.
- 15 23. Postupak prema zahtjevu 21 **naznačen time** da je lipoprotein Lp (a).
24. Postupak prema zahtjevu 21 **naznačen time** da je sisavac čovjek.
25. Postupak prema bilo kojem od zahtjeva 22 -24 **naznačen time** da se koncentracija lipoproteina u plazmi smanjuje najmanje 4 %.
26. Postupak prema bilo kojem od zahtjeva 22 -24 **naznačen time** da se koncentracija lipoproteina u plazmi smanjuje najmanje 8%.
- 20 27. Postupak prema bilo kojem od zahtjeva 22 -24 **naznačen time** da se koncentracija lipoproteina u plazmi smanjuje najmanje 12%.

25 SAŽETAK

Predmetni izum pruža na kompozicije i postupke za snižavanje lipoproteina (a) u plazmi kod ljudi. Predmetni izum pruža na kompozicije i postupke za snižavanje faktora rizika za kardiovaskularna oboljenja. Štoviše, predmetni izum pruža terapijske alternative sadašnjim farmaceutskim intervencijama za snižavanje kolesterola, LDL - kolesterola, triglicerida i drugih metaboličkih faktora rizika.