



(19) **UA** (11) **77 660** (13) **C2**
(51)МПК

МИНИСТЕРСТВО ОБРАЗОВАНИЯ И НАУКИ
УКРАИНЫ

ГОСУДАРСТВЕННЫЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ УКРАИНЫ**

(21), (22) Заявка: 2003043902, 03.10.2001

(24) Дата начала действия патента: 15.01.2007

(30) Приоритет: 03.10.2000 US 60/237,186

(46) Дата публикации: 15.01.2007 **A61K**
31/198

20070101AFI20070115RHUA
A61K 31/375

20070101CLI20070115BHUA
A61P 3/06

20070101ALI20070115BHUA
A61P 9/00

20070101CLI20070115BHUA

(86) Заявка PCT:
PCT/US01/31203, 20011003

(72) Изобретатель:
Рат Матиас, US

(73) Патентовладелец:
Рат Матиас, US

(54) КОМПОЗИЦИЯ БИОХИМИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ И СПОСОБ СНИЖЕНИЯ УРОВНЯ ЛИПОПРОТЕИДА
А В ПЛАЗМЕ КРОВИ ЧЕЛОВЕКА

(57) Реферат:

Изобретение относится к композициям и способам снижения уровней Lp(a) в плазме крови человека. Изобретение также относится к композициям и способам снижения факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний. Композиция содержит смесь биохимических веществ, в частности аскорбиновую кислоту, ниацин, лизин и

пролин.

Официальный бюлетень "Промышленная собственность". Книга 1 "Изобретения, полезные модели, топографии интегральных микросхем", 2007, N 1, 15.01.2007. Государственный департамент интеллектуальной собственности Министерства образования и науки Украины.



(19) **UA** (11) **77 660** (13) **C2**
(51) Int. Cl.

MINISTRY OF EDUCATION AND SCIENCE
OF UKRAINE

STATE DEPARTMENT OF INTELLECTUAL
PROPERTY

(12) **DESCRIPTION OF PATENT OF UKRAINE FOR INVENTION**

(21), (22) Application: 2003043902, 03.10.2001

(24) Effective date for property rights: 15.01.2007

(30) Priority: 03.10.2000 US 60/237,186

(46) Publication date: 15.01.2007 **A61K 31/198**

20070101AFI20070115RHUA

A61K 31/375

20070101CLI20070115BHUA

A61P 3/06

20070101ALI20070115BHUA

A61P 9/00

20070101CLI20070115BHUA

(86) PCT application:

PCT/US01/31203, 20011003

(72) Inventor:

Rath, Matthias, US

(73) Proprietor:

Rath, Matthias, US

(54) **COMPOSITIONS AND METHODS FOR REDUCING PLASMA LIPOPROTEIN A LEVEL IN HUMAN**

(57) Abstract:

The present invention provides compositions and methods for reducing plasma Lp(a) levels in human. The present invention provides compositions and methods for reducing the risk factors for cardiovascular diseases. Moreover, this invention provides therapeutic alternatives to current pharmaceutical interventions for the

reducing of cholesterol, LDL-cholesterol, triglycerides and other metabolic risk factors.

Official bulletin "Industrial property". Book 1 "Inventions, utility models, topographies of integrated circuits", 2007, N 1, 15.01.2007. State Department of Intellectual Property of the Ministry of Education and Science of Ukraine.



(19) **UA** (11) **77 660** (13) **C2**
(51)МПК

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ ВЛАСНОСТІ

(12) **ОПИС ВИНАХОДУ ДО ПАТЕНТУ УКРАЇНИ**

(21), (22) Дані стосовно заявки:
2003043902, 03.10.2001

(24) Дата набуття чинності: 15.01.2007

(30) Дані стосовно пріоритету відповідно до Паризької
конвенції : 03.10.2000 US 60/237,186

(46) Публікація відомостей про видачу патенту
(деклараційного патенту): 15.01.2007 **A61K**
31/198

20070101AFI20070115RHUA

A61K 31/375

20070101CLI20070115BHUA

A61P 3/06

20070101ALI20070115BHUA

A61P 9/00

20070101CLI20070115BHUA

(86) Номер та дата подання міжнародної заявки
відповідно до договору РСТ:
PCT/US01/31203, 20011003

(72) Винахідник(и):
Рат Матіас , US

(73) Власник(и):
Рат Матіас , US

(54) **КОМПОЗИЦІЯ БІОХІМІЧНИХ РЕЧОВИН І СПОСІБ ЗНИЖЕННЯ ЛІПОПРОТЕЇНУ(А) В ПЛАЗМІ КРОВІ**

(57) Реферат:

Цей винахід належить до композицій і способів
зниження рівнів в плазмі Lp(a) у людей. Винахід
також належить до композицій і способів зниження

факторів ризику кардіоваскулярних захворювань.
Композиція містить суміш біохімічних речовин,
зокрема аскорбінову кислоту, ніацин, лізин та
пролін.

Опис винаходу

Ця заявка підтверджує пріоритет попередньої [патентної заявки сер. №60/237,186, зареєстрованої 3 жовтня 2000р.], опис якої включений в цю заявку у вигляді посилання у всій його повноті.

Цей винахід стосується композицій і способів зниження рівнів в плазмі ліпопротеїну(а) у людей і зниження факторів ризику кардіоваскулярних захворювань.

Кардіоваскулярні захворювання за смертністю займають перше місце в індустріалізованому світі. За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я більше ніж 12 мільйонів людей кожного року страждають від серцевих нападів. Контроль факторів ризику кардіоваскулярних захворювань є головною профілактичною і терапевтичною метою у справі зниження цієї високої смертності. Добре вивчені фактори ризику кардіоваскулярних захворювань включають підвищені рівні в плазмі холестерину (гіперхолестеринемія), тригліцеридів, гомоцистеїну і певних ліпопротеїнів (таких як ліпопротеїн низької щільності (LDL) і ліпопротеїн(а), що позначається тут далі як "Lp(a)").

Більшість ліпідів крові транспортуються в плазмі зв'язаними з частинками ліпопротеїну. Ліпопротеїни є високомолекулярними носіями холестерину і тригліцеридів плазми у формі холестерильних складних ефірів. Вони являють собою міцелярні ліпідо-протеїнові комплекси, які включають один або більше протеїнів, асоційованих з полярними ліпідами, що оточують холестерин-включаючи серцевину. Встановлено п'ять основних класів ліпопротеїнів за щільністю: хіломікрони, ліпопротеїни дуже низької щільності (VLDL), ліпопротеїни проміжної щільності (IDL), ліпопротеїни низької щільності (LDL) і ліпопротеїни високої щільності (HDL).

На додаток до цих п'яти основних класів ліпопротеїнів був ідентифікований Lp(a). Структура Lp(a) близько споріднена з LDL, бо він включає LDL з додатковим, приєднаним дисульфідним зв'язком, аполіпопротеїном(а), також відомим як "аро(а)", який є високомолекулярним адгезивним протеїном. Аро(а), у свою чергу, ковалентно зв'язаний з глікопротеїном Аро В100, також відомим як "аполіпопротеїн В-100", який є невід'ємною частиною LDL. Хоча Аро В100 дозволяє молекулі LDL переносити гідрофобний холестерин в плазмі та тканинній рідині, аро(а) є водорозчинним і не зв'язує ліпідів. Основною ділянкою синтезу аро(а) плазми, очевидно, є печінка. Де збирається Lp(a), досі невідомо. Холестерин Lp(a), певно, є поганою формою холестерину, оскільки підвищений рівень Lp(a) звичайно пов'язаний з розвитком атеросклерозу, ішемічної хвороби серця, інфаркту міокарда і рестенозу після балонної ангіопластики.

Структура Lp(a) високогомологічна структурі плазміногена, що забезпечує зв'язок між атерогенезом і системою згущення. Було зроблено припущення, що Lp(a) може інгібувати систему фібринолізу. Lp(a) показує конкурентне зв'язування з ділянкою зв'язування плазміногена і знижує кількість плазміну, що виробляється активатором тканинного плазміногена. Крім того, Lp(a) виявився здатним зв'язуватися з фібрином і може заважати розщепленню існуючого тромбу плазміном.

Серед різних ліпопротеїнів Lp(a) часто пов'язують з найвищим ризиком кардіоваскулярного захворювання. Декілька фактів стосовно Lp(a) особливо варті згадування у зв'язку з цим винаходом [див. Rath, M. Et al., "Detection and Quantification of Lipoprotein(a) in the Arterial Wall of 107 Coronary Bypass Patients", Arteriosclerosis 9: 579-592 (1989)], що повністю включена в цю заявку у вигляді посилання. Наприклад, Lp(a) селективно накопичується в атеросклерозних бляшках і збільшує розмір цих бляшок, що зрештою призводить до серцевих нападів; крім того, кількість Lp(a), відкладеного всередині артерії на її стінках, залежить від рівня цього ліпопротеїну в плазмі. Дослідження показують, що Lp(a), зв'язаний з глікозаміногліканом, більш зручний до поглинання макрофагами і тому може розглядатися як такий, що полегшує перетворення у ксантомні клітини.

Таким чином, можна вважати, що Lp(a) відіграє певну роль у появі та розвитку артеріосклерозу. Стосовно ішемічної хвороби серця, церебрального інфаркту, каротидного склерозу, цереброваскулярної деменції і діабету, Lp(a) вважається згубним фактором.

Таким чином, зниження рівнів Lp(a) плазми стає важливою терапевтичною метою, досягнення якої може знизити ризик кардіоваскулярних захворювань у мільйонів людей.

Незважаючи на поширену думку, що індивідуальні рівні Lp(a) плазми у великій мірі визначаються генетичними факторами, в багатьох дослідженнях показані різні сполуки, що використовуються для регулювання рівнів Lp(a) плазми у людей. Повідомляється, що стероїдні гормони можуть знижувати рівні Lp(a) в плазмі. Наприклад, виявилось, що на концентрації Lp(a) в плазмі впливає прийом анаболічних стероїдів, прогестерону та естрогену, у жінок в постклімактеричному віці. Естрогенна терапія у чоловіків з раком простати знижує Lp(a) плазми на 50%. Опублікована [патентна заявка Європи 0 605 193] описує протиестрогенні та протиандрогенні засоби для зниження рівнів загального холестерину і LDL у сироватці. [Патент США №5,668,162] описує антибактеріальну і антисептичну сполуку, ізотіазолони, для зниження Lp(a) плазми. [Патент США №5,607,965] описує конденсований танін, присутній в рослинах і відомий як проантоціанідин, який показує активність зниження Lp(a). [Патент США №5,489,611] описує органічні сполуки, ретиноїди, для зниження рівнів Lp(a). Проте всі ці сполуки мають значні побічні ефекти, які роблять їх користь при тривалому застосуванні людьми сумнівною.

[Патент США №5,627,172] описує певні похідні креатину для зниження холестерину, ліпідів і ліпопротеїнів в плазмі. Проте дія цієї сполуки на Lp(a) в патенті не показана. [Патент США №5,929,091] описує спосіб зниження Lp(a) плазми шляхом інгібування мікосомного переносу тригліцеридів. Всі згадані патенти повністю включені в цю заявку у вигляді посилання.

Потрібна безпечна композиційна терапія, що може знижувати Lp(a) плазми. Ми відкрили композицію біохімічних сполук, що є ефективною для зниження Lp(a) плазми у людей.

Задачею цього винаходу є створення зручного способу фармацевтичного лікування, який можна

рекомендувати у якості профілактичного і лікувального засобу для ефективного, безпечного і тривалого зниження Lp(a) плазми.

Іншою задачею винаходу є створення терапевтичних альтернатив сучасним фармацевтичним способам лікування - найчастіше пов'язаним з побічними ефектами - для зниження холестерину, LDL-холестерину, тригліцеридів і/або інших метаболічних факторів ризику.

Наступною задачею винаходу є створення Lp(a) - знижуючої біохімічної композиції, яка показує значні знижуючі ефекти відносно Lp(a) плазми.

Наступною задачею винаходу є створення способів виправлення дисфункції метаболізму гепатоцитів і, таким чином, зниження Lp(a) плазми.

Наступною задачею винаходу є створення способів виправлення дисфункції метаболізму гепатоцитів і зниження факторів ризику, що виробляються головним чином в печінці, таких як LDL-холестерин, тригліцериди і гомоцистеїн.

Наступною задачею винаходу є створення терапевтичних композицій для лікування людей, що страждають на захворювання, асоційовані з Lp(a), включаючи ішемічну хворобу серця, артеріосклероз, цереброваскулярні захворювання і т. п.

Цей винахід стосується композиції біохімічних сполук, що включає аскорбінову кислоту, ніацин, лізин і пролін, при цьому композиція застосовується в терапевтично ефективних кількостях для зниження концентрації в плазмі ліпопротеїну у ссавця.

Цей винахід стосується композиції біохімічних сполук, що включає аскорбінову кислоту, аскорбілпальмітат, суміш В-, Г-, δ -токоферолу, В-каротин, біотин, аскорбат кальцію, гліцинат кальцію, каротиноїдну суміш, холекальциферол, гліцинат хрому, біофлавоноїди цитрусових, коензим Q10, гліцинат міді, цианокобаламін, d- α -токоферол, d-кальцію пантотенат, дикальцію фосфат, фолієву кислоту, інозит, L-аргінін, L-карнітин, L-цистеїн, L-лізин, L-пролін, L-селенметіонін, аскорбат магнію, гліцинат магнію, хелат марганцю, гліцинат молібдену, ніацин, ніацинамід, хелат калію, пікногенол, піридоксин, рибофлавін, тіамін і гліцинат цинку, при цьому композиція застосовується в терапевтично ефективних кількостях для зниження концентрації в плазмі ліпопротеїну у ссавця.

Цей винахід стосується способу зниження концентрації в плазмі ліпопротеїну у ссавця, який включає введення ссавцю композиції біохімічних сполук, що включає аскорбінову кислоту, ніацин, лізин і пролін, при цьому композиція застосовується в терапевтично ефективних кількостях для зниження концентрації в плазмі ліпопротеїну у ссавця.

Цей винахід стосується способу зниження концентрації в плазмі ліпопротеїну у ссавця, який включає введення ссавцю композиції біохімічних сполук, що включає аскорбінову кислоту, аскорбілпальмітат, суміш В-, Г-, δ -токоферолу, В-каротин, біотин, аскорбат кальцію, гліцинат кальцію, каротиноїдну суміш, холекальциферол, гліцинат хрому, біофлавоноїди цитрусових, коензим Q10, гліцинат міді, цианокобаламін, d- α -токоферол, d-кальцію пантотенат, дикальцію фосфат, фолієву кислоту, інозит, L-аргінін, L-карнітин, L-цистеїн, L-лізин, L-пролін, L-селенметіонін, аскорбат магнію, гліцинат магнію, хелат марганцю, гліцинат молібдену, ніацин, ніацинамід, хелат калію, пікногенол, піридоксин, рибофлавін, тіамін і гліцинат цинку, при цьому композиція застосовується в терапевтично ефективних кількостях для зниження концентрації в плазмі ліпопротеїну у ссавця.

Фіг.1 показує зміну концентрацій в плазмі Lp(a) у людей до і після 12-тижневої терапії.

Фіг.2 показує зміну концентрацій в плазмі загального холестерину, LDL-холестерину і тригліцеридів у людей до і після 12-тижневої терапії.

Далі наведені визначення для деяких виразів, що використовуються в цьому описі.

"Нормальна концентрація Lp(a)" тут означає середню концентрацію Lp(a) в плазмі нижче 25мг/дл.

"Підвищена концентрація Lp(a)" тут означає середню концентрацію Lp(a) в плазмі вище 25мг/дл.

"Гостре підвищення концентрації Lp(a)" тут означає середню концентрацію Lp(a) в плазмі вище 25мг/дл протягом часу менше тижня.

"Хронічно підвищена концентрація Lp(a)" тут означає середню концентрацію Lp(a) в плазмі вище 25мг/дл протягом часу більше тижня.

"Загальний холестерин" означає сумарну кількість холестерину в плазмі, що міститься в основних ліпопротеїнах плазми, таких як хіломікрони, VLDL, LDL і HDL

"LDL-холестерин" означає холестерин, що міститься в LDL-ліпопротеїні плазми.

Вираз "кардіоваскулярні захворювання" в контексті цього винаходу стосується хворобливих станів, асоційованих з високими рівнями в плазмі Lp(a), а також інших ліпопротеїнів, таких як LDL; ці захворювання включають, поміж інших, артеріосклероз, атеросклероз, захворювання коронарної артерії, захворювання периферійної артерії, інфаркт міокарду, серцевий напад, рестеноз і стеноз обхідного шунта.

Вираз "ефективна кількість" тут означає таку кількість біохімічної композиції, описаної в цій заявці, яка при введенні людині, що потребує такого лікування, є достатньою для зниження концентрації Lp(a) в плазмі або інгібування вироблення apo(a), або зниження концентрацій в плазмі інших ліпопротеїнів.

Вираз "терапевтично ефективна кількість" тут означає кількість біохімічної композиції, описаної в цій заявці, яка при введенні людині, що потребує такого лікування, є достатньою для ефективного лікування хворобливих станів, які полегшуються шляхом зниження Lp(a) або інших ліпопротеїнів. Терапевтично ефективні кількості можуть бути визначені звичайним фахівцем у плановому порядку відповідно до його/її досвіду і цього опису.

Вираз "лікування" тут стосується лікування хворобливого стану у людини, чий хворобливий стан полегшується

шляхом зниження в плазмі Lp(a) або інших ліпопротеїнів; це лікування включає інгібування захворювання або полегшення захворювання. Вираз "лікування" тут також включає профілактику, усунення і полегшення хворобливого стану для запобігання його розвинення у людини.

Вираз "фармацевтично прийнятна сіль" тут стосується тих солей, які зберігають біологічну ефективність і властивості активного інгредієнта біохімічної композиції, які не є небажаними в інших аспектах. Фармацевтично прийнятні солі включають, але не обмежуються, солі натрію, калію, кальцію, магнію, алюмінію і т.п.

Вираз "аскорбат" тут включає будь-яку фармацевтично прийнятну сіль у вигляді аскорбату, включаючи аскорбат натрію, а також саму аскорбінову кислоту. Вираз "лізин" стосується лізину в його електрично нейтральній формі або фармацевтично прийнятної солі лізину, включаючи гідрохлорид лізину, дигідрохлорид лізину, сукцинат лізину, глутамат лізину і оротат лізину. Вираз "пролін" стосується проліну і фармацевтично прийнятної солі проліну, включаючи гідрохлорид проліну, глутамат проліну і т.п.

Підвищена концентрація Lp(a) являє собою фактор ризику для серцевого нападу і інфаркту міокарда. Оскільки Lp(a) плазми продукується виключно в печінці, ми зробили висновок, що головною причиною надмірного вироблення Lp(a) повинен бути погіршений метаболізм в клітинах печінки (гепатоцитах). Причиною цього метаболічного погіршення може бути недостатність певних біохімічних сполук, необхідних у якості коензимів в циклі Кребса, респіраторному ланцюгу і для інших метаболічних функцій в гепатоцитах.

Цикл Кребса також називають циклом трикарбонових кислот (TCA) і лимонно-кислим циклом. Це кінцевий загальний катаболічний шлях для окиснення паливних молекул. Два атоми вуглецю входять в лимонно-кислий цикл у вигляді ацетилу CoA, а два атоми вуглецю виходять у вигляді CO₂. Протягом цього циклу здійснюються чотири окислювально-відновні реакції з отриманням відновного потенціалу у формі трьох молекул NADH і однієї молекули FADH₂. Також утворюється високоенергетичний фосфатний зв'язок (GTP).

Додаткові варіанти здійснення і переваги винаходу будуть викладені в подальшому описі і частково будуть очевидні з опису, або можуть стати зрозумілими в процесі застосування винаходу. Цей винахід може бути здійснений за допомогою композиції і способу лікування, зокрема, показаних в описі і на малюнках, а також у формулі винаходу.

Композиція біохімічних сполук може містити щонайменше одну аскорбатну сполуку, вибрану з групи, що включає аскорбінову кислоту, фармацевтично прийнятну сіль аскорбінової кислоти і/або їх суміші в комбінації з щонайменше однією сполукою ніацину, вибраною з групи, що включає нікотину кислоту, ніацинамід або іншу сіль ніацину, гідрохлорид лізину або фармацевтично прийнятні солі лізину, гідрохлорид проліну або його фармацевтично прийнятні солі, і/або суміші цих сполук. Композиція може бути ефективною для зниження рівнів в плазмі ліпопротеїну(a), ліпопротеїну низької щільності (LDL), холестерину, тригліцеридів, гомоцистеїну і/або інших метаболічних факторів ризику кардіоваскулярних захворювань.

Приклади фармацевтичних композицій, корисних для профілактики або лікування кардіоваскулярних захворювань, описані, наприклад, [в патентах США №№5,278,189, 5,650,418, 5,230,996], кожний з яких повністю включений в цю заявку.

Застосування сполук за винаходом, в чистій формі або у відповідній фармацевтичній композиції, може виконуватися шляхом будь-якого з прийятних способів застосування або фармацевтично прийятних засобів доставки, які можуть виконувати подібні функції. Способи застосування і фармацевтично прийятні засоби доставки включають, але не обмежуються, оральне, назальне, парентеральне, місцеве та трансдермальне застосування або доставку у вигляді твердих, напівтвердих, ліофілізованих порошкових або рідких лікарських форм. Лікарські форми включають таблетки, супозиторії, пілюлі, м'які еластичні та тверді желатинові капсули, порошки, розчини, суспензії або аерозолі і т.п., переважно у вигляді разових форм, зручних для простого застосування точних доз.

Композиції можуть включати звичайний фармацевтичний носій або наповнювач і сполуку за винаходом у якості активної речовини, а на додаток можуть включати інші медичні засоби, фармацевтичні засоби, носії, ад'юванти і т.п.

Переважаючим шляхом застосування є оральний, з використанням зручного режиму добового прийому, який може регулюватися відповідно до ступеня важкості хворобливого стану, що лікується. Для такого орального застосування фармацевтично прийнятну композицію, що містить сполуки за винаходом або їх фармацевтично прийнятні солі, отримують шляхом введення будь-якого з традиційних фармацевтично прийятних наповнювачів, наприклад, фармацевтичних марок манітолу, лактози, крохмалю, пептизованого крохмалю, стеарату магнію, сахаринату натрію, тальку, ефірних похідних целюлози, глюкози, желатину, сахарози, цитрату, пропілгалату і т.п. Такі композиції можуть мати форму розчинів, суспензій, таблеток, пілюль, капсул, порошоків, складів для вивільнення з затримкою і т.п.

Переважаючі такі композиції будуть мати форму капсули, каплетки або таблетки і тому будуть також містити розріджувач, такий як лактоза, сахароза, дикальцію фосфат і т.п.; дезінтегрант, такий як кроскармелоза натрію або її похідні; мастильну речовину, таку як стеарат магнію і т.п.; і зв'язуючу речовину, таку як крохмаль, гуміарабік, полівінілпіролідон, желатин, ефірні похідні целюлози і т.п.

Сполуки за винаходом у фармацевтично прийнятній формі застосовуються у терапевтично ефективній кількості, яка буде варіюватися в залежності від різних чинників, включаючи активність специфічних сполук, що використовуються; метаболічну стабільність і тривалість дії сполук; вік, вагу тіла, загальний стан здоров'я, стать і дієту пацієнта; режим і тривалість застосування; швидкість виведення; комбінацію лікарських засобів; важкість конкретного хворобливого стану; і попереднє лікування пацієнта. Загалом, терапевтично ефективна добова доза складає не менше -10% і не більше -200% кількостей окремих інгредієнтів, перелічених в Таблиці. Найбільш переважно терапевтично ефективна добова доза на -50% ідентична переліку компонентів в Таблиці.

Окремі приклади, що наведені нижче як посібник для здійснення винаходу, не слід розглядати як обмеження області винаходу.

Приклади

Приклад 1

Цей приклад ілюструє отримання типової фармацевтичної композиції, що містить біохімічні сполуки, перелічені в наступній таблиці (Таблиці).

Таблиця 1		
Біохімічні речовини	Одиниця виміру	Кількість
Аскорбінова кислота	мг	1580
Аскорбілпальмітат	мг	620
Суміш В-, Г-, δ-токоферолу	мг	22
В-каротин	мкг	999
Біотин	мкг	165
Аскорбат кальцію	мг	1050
Гліцинат кальцію	мг	35
Каротиноїдна суміш:		
(α-каротин, лютеїн, зеа-криптоксантин)	мкг	50
Холекальциферол	мкг	3,3
Гліцинат хрому	мкг	10
Біофлавоноїди цитрусових	мг	550
Коензим Q10	мг	7
Гліцинат міді	мкг	330
Цианокобаламін	мкг	20
d-α-токоферол	мг	154
d-кальцію пантотенат	мг	90
Дикальцію фосфат	мг	15
Фолієва кислота	мкг	490
Інозит	мг	35
L-аргінін	мг	40
L-карнітин	мг	135
L-цистеїн	мг	35
L-лізін	мг	110
L-пролін	мг	110
L-селенметіонін	мкг	20
Аскорбат магнію	мг	1050
Гліцинат магнію	мкг	40
Хелат марганцю	мкг	1300
Гліцинат молібдену	мкг	4
Ніацин	мг	60
Ніацинамід	мг	335
Хелат калію	мг	20
Пікногенол	мг	7
Піридоксин	мг	20
Рибофлавін	мг	7
Тіамін	мг	7
Гліцинат цинку	мг	7
мг = міліграми мкг = мікрограми		

Приклад 2

Для демонстрації користі композиції за винаходом у якості терапевтичних засобів для лікування хворобливих станів, що полегшуються шляхом зниження рівнів Lp(a) в плазмі, ми оцінювали композицію з цих біохімічних сполук на її здатність знижувати Lp(a) та інших ліпопротеїнів плазми у людей.

Ми застосовували біохімічну композицію, що містила сполуки, перелічені в Таблиці, у клінічному дослідженні з 14 пацієнтами. Різні клінічні параметри записували до введення композиції. Зразки крові збирали шляхом венепункції на початку дослідження, а рівні різних ліпопротеїнів в плазмі спостерігали за допомогою аналізу ELISA.

Вік 14 пацієнтів складав від 34 до 68 років. Ця група суб'єктів-людей була клінічно класифікована як група полігенної гіперліпідемії. Середній рівень Lp(a) плазми складав 71мг/дл. Середній рівень загального холестерину плазми складав 293мг/дл. Середній рівень LDL-холестерину плазми складав 195мг/дл. Середній рівень тригліцеридів плазми складав 193мг/дл.

Ці пацієнти отримували біохімічні сполуки, перелічені в Таблиці, у вигляді добової дози. Пацієнти отримували сполуки за винаходом протягом трьох місяців. Після трьох місяців лікування знову збирали зразки

крові шляхом венепункції наприкінці дослідження. Концентрації в плазмі різних ліпопротеїнів спостерігали за допомогою аналізу ELISA.

Результати дослідження, проілюстровані на Фіг.1 і Фіг.2, показують, що після терапевтичного застосування композицій у пацієнтів було виявлено таке середнє зниження рівнів в плазмі:

1. Lp(a) - з 71мг/дл до 64мг/дл, зниження на 13%;
2. Загального холестерину - з 293мг/дл до 252мг/дл, зниження на 14%;
3. LDL-холестерину - з 195мг/дл до 176мг/дл, зниження на 10%; і
4. Тригліцеридів - з 193мг/дл до 151мг/дл, зниження на 22%.

Результати також представлені графічно на Фіг.1 і Фіг.2.

Фіг.1 являє собою графік для пілотного дослідження, що проводили з 14 пацієнтами з різними формами ліпідних порушень (гіперліпопротеїнемія). Їх середні рівні ліпопротеїну(а) в плазмі на початку Дослідження становили 71мг/дл (міліграмів на децилітр). Після терапевтичного застосування складу, наведеного в Таблиці, рівні ліпопротеїну(а) знизилися за 12-тижневий період до середньої величини 62мг/дл. Це складає зниження концентрації в плазмі цього фактора ризику на 13%.

Фіг.2 являє собою графік, що показує знижувачий ефект композиції, наведеної в Таблиці, на додаткові фактори ризику кардіоваскулярних захворювань. За 12-тижневий період терапії рівні загального холестерину знизилися в середньому з 293 до 252мг/дл (-14%), LDL-холестерину - з 195мг/дл до 176мг/дл (-10%) і тригліцеридів - з 193мг/дл до 151мг/дл (-22%).

Якщо хімічні сполуки за винаходом комбінуються, концентрація ліпопротеїнів в плазмі суттєво знижується. Цей комбінований ефект виявився дивовижним за ефективністю зниження концентрації в плазмі цих ліпопротеїнів, а також ризику кардіоваскулярних захворювань. Зниження концентрації в плазмі за 12 тижнів показує терапевтичний потенціал біохімічної композиції для контролю хронічного підвищення ліпопротеїнів у людей.

Хоча цей винахід описаний з посиланням на окремі варіанти його здійснення, досвідченому фахівцеві буде зрозуміла можливість різних змін та еквівалентних замінів; що не виходять за межі сенсу та області винаходу. Середній фахівець в цій області повинен прийняти до уваги, що ефективні кількості біохімічних сполук будуть змінюватися в залежності від різних пацієнтів, тривалості лікування і т.д. Модифікації можуть робитися для пристосування до різних ситуацій та сукупності чинників. В цій заявці описано декілька варіантів здійснення цього винаходу, але слід розуміти, що всі такі модифікації входять в область винаходу, що визначена наступною формулою винаходу.

Формула винаходу

1. Композиція біохімічних речовин, що містить аскорбінову кислоту, аскорбілпальмітат, суміш β -, γ -, δ -токоферолу, β -каротин, біотин, аскорбат кальцію, гліцинат кальцію, каротиноїдну суміш, холекальциферол, гліцинат хрому, біофлавоноїди цитрусових, коензим Q10, гліцинат міді, ціанокобаламін, d-а-токоферол, d-кальцію пантотенат, дикальцію фосфат, фолієву кислоту, інозит, L-аргінін, L-карнітин, L-цистеїн, L-лізин, L-пролін, L-селенметіонін, аскорбат магнію, гліцинат магнію, хелат марганцю, гліцинат молібдену, ніацин, ніацинамід, хелат калію, пікногенол, піридоксин, рибофлавін, тіамін і гліцинат цинку, при цьому композиція застосовується в терапевтично ефективних кількостях для зниження концентрації в плазмі ліпопротеїну у ссавця.

2. Композиція біохімічних речовин за п. 1, в якій ліпопротеїн вибирають з групи, що включає загальний холестерин, LDL-холестерин, тригліцериди, ліпопротеїн низької щільності і гомоцистеїн.

3. Композиція біохімічних речовин за п. 1, в якій ліпопротеїн являє собою Lp(a).

4. Композиція біохімічних речовин за п. 1, в якій ссавцем є людина.

5. Композиція біохімічних речовин за будь-яким з пп. 1-4, яка відрізняється тим, що людина отримує композицію у формі таблеток, пілюль, ін'єкцій, вливань, інгаляцій, супозиторіїв або інших фармацевтично прийнятних засобів доставки.

6. Композиція біохімічних речовин за п. 1, в якій аскорбінова кислота міститься в кількості 1580 мг, ніацин 60 мг, лізин 110 мг та пролін 110 мг.

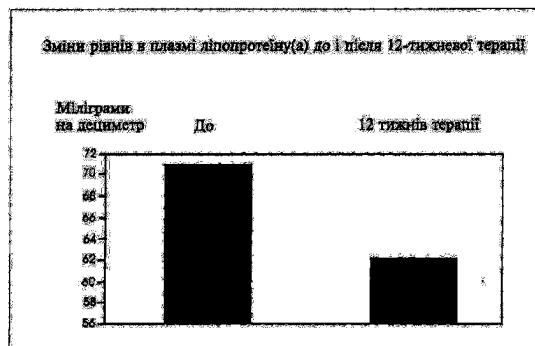
7. Спосіб зниження концентрації в плазмі ліпопротеїну у ссавця, який включає введення ссавцю композиції біохімічних речовин, що містить аскорбінову кислоту, ніацин, лізин і пролін, при цьому композиція застосовується в терапевтично ефективних кількостях для зниження концентрації в плазмі ліпопротеїну у ссавця.

8. Спосіб за п. 7, в якому ліпопротеїн вибирають з групи, що включає загальний холестерин, LDL-холестерин, тригліцериди, ліпопротеїн низької щільності і гомоцистеїн.

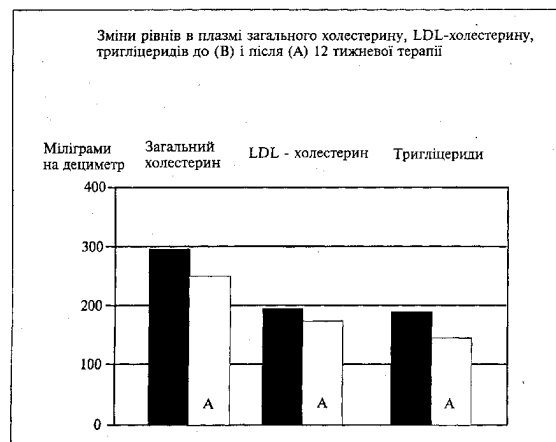
9. Спосіб за п. 7, в якому ліпопротеїн являє собою Lp(a).

10. Спосіб за п. 7, в якому ссавцем є людина.

11. Спосіб за п. 7, в якому аскорбінова кислота міститься в кількості 1580 мг, ніацин 60 мг, лізин 110 мг та пролін 110 мг.



Фіг. 1



Фіг. 2

Офіційний бюлетень "Промислова власність". Книга 1 "Винаходи, корисні моделі, топографії інтегральних мікросхем", 2007, N 1, 15.01.2007. Державний департамент інтелектуальної власності Міністерства освіти і науки України.