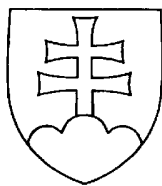


SLOVENSKÁ REPUBLIKA

(19)

SK



ÚRAD
PRIEMYSELNÉHO
VLASTNÍCTVA
SLOVENSKEJ REPUBLIKY

**ZVEREJNENÁ
PATENTOVÁ PRIHLÁŠKA**

- (22) Dátum podania prihlášky: **3. 10. 2001**
(31) Číslo prioritnej prihlášky: **60/237 186**
(32) Dátum podania prioritnej prihlášky: **3. 10. 2000**
(33) Krajina alebo regionálna organizácia priority: **US**
(40) Dátum zverejnenia prihlášky: **8. 1. 2004**
Vestník ÚPV SR č.: **1/2004**
(62) Číslo pôvodnej prihlášky
v prípade vylúčenej prihlášky:
(86) Číslo podania medzinárodnej prihlášky
podľa PCT: **PCT/US01/31203**
(87) Číslo zverejnenia medzinárodnej prihlášky
podľa PCT: **WO02/28379**

(11), (21) Číslo dokumentu:

525-2003

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl.⁷ :

**A61K 31/401,
A61K 31/198,
A61K 31/455,
A61K 31/375,
A61P 3/06**

(71) Prihlasovateľ: **Rath Matthias, Santa Clara, CA, US;**

(72) Pôvodca: **Rath Matthias, Santa Clara, CA, US;**

(74) Zástupca: **Bušová Eva, JUDr., Bratislava, SK;**

(54) Názov: **Prostriedky a spôsoby znižovania plazmatického lipoproteínu(a) a riziká kardiovaskulárnych ochorení**

(57) Anotácia:
Opisujú sa prostriedky a spôsoby znižovania plazmatickej koncentrácie Lp(a) u človeka, prostriedky a spôsoby znižovania rizikových faktorov pre kardiovaskulárne ochorenie, ako aj terapeutické alternatívy k súčasným farmaceutickým intervenciám znižovania cholesterolu, LDL-cholesterolu, triglyceridov a iných metabolických rizikových faktorov.

01-764-03-Če

Prostriedky a spôsoby pre znižovanie plazmatického lipoproteínu(a) a rizika kardiovaskulárnych ochorení

Predkladaný vynález uplatňuje prioritu. Z doterajšej prihlášky poradové č. 60/237186, podané 3.10.2000, ktorej objavy sú tu uvedené ako odkazy.

Oblasť techniky

Predkladaný vynález sa týka prostriedkov a spôsobov pre znižovanie plazmatického lipoproteínu u človeka a redukciu rizikových faktorov kardiovaskulárnych ochorení.

Doterajší stav techniky

Kardiovaskulárne ochorenia sú hlavnou príčinou úmrtí v industrializovaných zemiach. Podľa Svetovej zdravotníckej organizácie dostane viac ako 12 miliónov ľudí každý rok infarkt myokardu a mŕtvicu. Kontrolovanie rizikových faktorov pre kardiovaskulárne ochorenie je kľúčovým preventívnym a terapeutickým cieľom v redukcii tejto mortality. Medzi dobre známe rizikové faktory pre kardiovaskulárne ochorenia patria zvýšené plazmatické koncentrácie cholesterolu (hypercholesterolemie), triglyceridov, homocysteínu a niektorých lipoproteínov (ako je lipoproteín s nízkou denzitou (LDL) a lipoproteín (a) [tu ďalej označovaný ako "Lp(a)"].

Väčšina krvných lipidov sú transportované v plazme vo forme naviazanej na lipoproteínové častice. Lipoproteíny sú

nosiče plazmatického cholesterolu a triglyceridov vo forme cholesterylových estérov s veľmi vysokou molekulovou hmotnosťou. Jedná sa o komplexy micelárnej lipid-proteín, ktoré obsahujú jeden alebo viacej proteínov asociovaných s polárnymi lipidmi obklopujúcimi jadro obsahujúce cholesterol. Sú známe päť hlavných tried lipoproteínov, podľa denzity: chylomikróny, lipoproteíny s veľmi nízkou denzitou (VLDL), lipoproteíny so strednou denzitou (IDL), lipoproteíny s nízkou denzitou (LDL) a lipoproteíny s vysokou denzitou (HDL).

Okrem týchto piatich hlavných tried lipoproteínov bol identifikovaný Lp(a). Štruktúra Lp(a) je veľmi blízko príbuzná LDL v tom, že sa skladá z LDL s ďalšou disulfidovou väzbou naviazaným apolipoproteínom(a), označovaným tiež ako "apo(a)", čo je adhezívny proteín s vysokou molekulovou hmotnosťou. Apo(a) je potom kovalentne naviazaný na glykoproteín Apo B 100, tiež označovaný ako "apolipoproteín B-100", ktorý je integrálnou súčasťou LDL. Zatiaľ čo Apo B100 umožňuje LDL molekule prenášať hydrofóbny cholesterol v plazme a tkaninových kvapalinách, je apo(a) rozpustný vo vode a neviaže lipidy. Hlavným miestom syntézy plazmatického apo(a) sa zdá byť pečeň. V súčasnosti nie je známe, kde je Lp(a) zostavovaný. Lp(a) cholesterol sa zdá byť špatnou formou cholesterolu, pretože zvýšenie Lp(a) je asociované s rozvojom aterosklerózy, ischemickej choroby srdčnej, infarktu myokardu a restenózy po balónkovej angioplastike.

Štruktúra Lp(a) vykazuje vysokú homológiu s plazminogénom, čo predstavuje väzbu medzi aterogenézou a systémom zrážania krvi. Predpokladá sa, že Lp(a) môže inhibovať fibrinolytický systém. Je známe, že sa Lp(a) kompetitívne viaže na väzobné miesta pre plazminogén a znižuje

množstvo plazmínu generované tkanivovým aktivátorom plazminogénu. Ďalej bolo dokázané, že Lp(a) sa môže viazať na fibrín a môže brániť degradácii existujúceho trombu plazminom.

Z rôznych lipoproteínov je Lp(a) často asociovaný s najvyšším rizikom pre kardiovaskulárne ochorenie. Niekoľko faktov týkajúcich sa Lp(a) je najmä významných v súvislosti s predkladaným vynálezom (pre prehľad vid': Rath, M. et al., "Detection and Quantification of Lipoprotein(a) in the Arterial Wall of 107 Coronary Bypass Patients," Arteriosclerosis 9: 579-592 (1989), tu uvedené ako odkaz. Napríklad, Lp(a) sa selektívne akumuluje v aterosklerotických plakoch a prispieva k veľkosti plaku, čo môže viesť k infarktu myokardu a mŕtviciam; a množstvo Lp(a) uloženého v stene artérie je závislé na plazmatickej koncentrácii tohto lipoproteínu. Štúdie ukázali, že Lp(a) naviazaný na glykosaminoglykan je lepšie pohltiteľný makrofágmi a môže byť preto považovaný za činidlo podporujúce jeho konverziu na penovú bunku.

Preto sa predpokladá, že Lp(a) má význam pri vzniku a zhoršovanie arteriosklerózy. Pre ischemickú chorobu srdčnú, cievnu mozgovú príhodu, sklerózu karotid, cerebrovaskulárnu demenciu a diabetes sa Lp(a) považuje za škodlivý faktor.

Preto sa znižovanie plazmatických koncentrácií Lp(a) stáva žiadúcim terapeutickým cieľom, ktorý môže redukovať riziko kardiovaskulárnych ochorení u miliónov ľudí.

I cez značne rozšírený názor, že individuálne plazmatické koncentrácie Lp(a) sú zo značnej miery určované genetickými faktormi existujú správy popisujúce použitýie rôznych zlúčenín na ovplyvnenie týchto plazmatických koncentrácií u človeka.

Bolo popísané, že steroidné hormóny môžu znižovať plazmatické koncentrácie Lp(a). Napríklad bolo dokázané, že plazmatická koncentrácia Lp(a) je ovplyvnená podávaním anabolických steroidov, progesterónu a estrogénu u postmenopauzálnych žien. Terapie estrogénmi u mužov s karcinómom prostaty znižovala o 50% plazmatický Lp(a). Európska publikovaná patentová prihláška č. 0 605 193 popisuje použitýie anti-estrogénnych a anti-androgénnych činidiel v znižovaní koncentrácie celkového cholesterolu a LDL v sére. U.S. Pat. č. 5668162 popisuje anti-bakteriálne a antiseptické zlúčeniny, izotiazolóny, v znižovaní plazmatického Lp(a). U.S. Pat. č. 5607965 popisuje kondenzovaný tanín vyskytujúci sa v rastlinách, známy ako proantokyandín, ktorý má aktivitu znižujúcu Lp(a). U.S. Pat. č. 5489611 popisuje organické zlúčeniny, retinoidy, v znižovaní koncentrácie Lp(a). Viac menej, všetky tieto zlúčeniny majú významné nežiadúce účinky, pre ktoré je ich dlhodobé podávanie človeku problematické.

U.S. Pat. č. 5627172 popisuje deriváty kreatínu v znižovaní koncentrácií plazmatického cholesterolu, lipidov alebo lipoproteínov. Nepopisuje však efekty tejto zlúčeniny na plazmatický Lp(a). U.S. Pat. č. 5929091 popisuje spôsob pre znižovanie plazmatického Lp(a) inhibíciou mikrosomálneho transferu triglyceridov. Všetky uvedené patenty sú tu uvedené ako odkazy vo svojej úplnosti.

Je potreba bezpečný prípravok, ktorý bude znižovať plazmatickú koncentráciu Lp(a). Teraz sme pripravili prostriedok obsahujúci biochemické zlúčeniny, ktoré sú účinné pri znižovaní plazmatickej koncentrácie Lp(a) u človeka.

Podstata vynálezu

Predmetom predkladaného vynálezu je farmaceutický prostriedok, ktorý môže byť doporučený ako preventívne a terapeutické činidlo pre účinné, bezpečné a dlhodobé znižovanie plazmatického Lp(a).

Iným predmetom predkladaného vynálezu sú terapeutické alternatívy k súčasným farmaceutickým intervenciám - obvykle spojeným s nežiadúcimi účinkami - pre znižovanie cholesterolu, LDL-cholesterolu, triglyceridov a/alebo iných metabolických rizikových faktorov.

Iným predmetom predkladaného vynálezu je biochemický prostriedok pre znižovanie koncentrácie Lp(a), ktorý má významné účinky pri znižovaní plazmatického Lp(a).

Iným predmetom predkladaného vynálezu sú spôsoby pre korigovanie dysfunkcie hepatocytárneho metabolizmu a tým pre znižovanie plazmatického Lp(a).

Iným predmetom predkladaného vynálezu sú spôsoby pre korigovanie dysfunkcie hepatocytárneho metabolizmu a redukovanie rizikových faktorov primárne produkovaných v pečeni, ako je LDL-cholesterol, triglyceridy a homocysteín.

Iným predmetom predkladaného vynálezu sú terapeutické prostriedky pre liečbu ľudí, u ktorých je Lp(a) asociovaný s chorobami ako je ischemická choroba srdečná, arterioskleróza, cerebrovaskulárna choroba a podobne.

Predkladaný vynález poskytuje prípravok biochemických

substancií, ktorý obsahuje kyselinu askorbovú, niacín, lysín a prolín, kde tento prostriedok je v terapeuticky účinnom množstve pre zníženie plazmatickej koncentrácie lipoproteínu u cicavca.

Predkladaný vynález poskytuje prípravok biochemických substancií, ktorý obsahuje kyselinu askorbovú, askorbyl-palmitát, zmes beta-, gamma-, delta-tokoferolu, beta-karotén, biotín, calcium-askorbát, calcium-glycinát, zmes karoteínoidov, cholekalciferol, chromium-glycinát, citrusové bioflavonoidy, koenzým Q10, kuprium-glycinát, kyanokobalamín, d-alfatokoferol, d-kalcium-pantotenát, fosforečnan vápenatý, kyselinu listovú, inositol, L-arginín, L-karnitín, L-cysteín, L-lysín, L-prolín, L-selenometionín, magnézium-askorbát, magnézium-glycinát, chelát mangánu, molybdénium-glycinát, niacín, niacínamid, chelát draslíku, pyknogenol, pyridoxín, riboflavín, tiamín a zinkium-glycinát, kde prostriedok je v terapeuticky účinnom množstve pre zníženie plazmatickej koncentrácie lipoproteínu u cicavca.

Predkladaný vynález poskytuje spôsob pre znižovanie plazmatickej koncentrácie lipoproteínu u cicavca, ktorý zahŕňa podanie prípravku biochemických substancií obsahujúceho kyselinu askorbovú, niacín, lysín a prolín, kde prostriedok je podaný v terapeuticky účinnom množstve pre zníženie plazmatickej koncentrácie lipoproteínu u cicavca.

Predkladaný vynález poskytuje spôsob pre znižovanie plazmatickej koncentrácie lipoproteínu u cicavca, ktorý zahŕňa podanie prípravku biochemických substancií obsahujúceho kyselinu askorbovú, askorbyl-palmitát, zmes beta-, gamma-, delta-tokoferolu, beta-karotén, biotín, calcium-askorbát, calcium-glycinát, zmes karoteínoidov,

cholekalCIFerol, chromium-glycinát, citrusové bioflavonoidy, koenzým Q10, kuprium-glycinát, kyanokobalamín, d-alfa-tokoferol, d-kalcium-pantotenát, fosforečnan vápenatý, kyselinu listovú, inozitol, L-arginín, L-karnitín, L-cysteín, L-lysín, L-prolín, L-selenometionín, magnézium-askorbát, magnézium-glycinát, chelát mangánu, molybdénium-glycinát, niacín, niacínamid, chelát draslíka, pyknogenol, pyridoxín, riboflavín, tiamín a zinkium-glycinát, kde prostriedok je podaný v terapeuticky účinnom množstve pre zníženie plazmatickej koncentrácie lipoproteínu u cicavca.

Popis obrázkov na pripojených výkresoch

Br. 1 ukazuje zmeny v plazmatických koncentráciách Lp(a) u človeka pred a po 12 týždňovej terapii.

Obr. 2 ukazuje zmeny v plazmatických koncentráciách celkového cholesterolu, LDL-cholesterolu a triglyceridu u človeka pred a po 12 týždňoch terapie.

Podrobný popis predkladaného vynálezu

Termíny použité v prekladanom vynálezu majú nasledujúce definície.

Termín, "normálna koncentrácia Lp(a)", ako je tu použitý, označuje priemerné plazmatické koncentrácie Lp(a) pod 25 mg/dl.

Termín "zvýšené koncentrácie Lp(a)", ako je tu použitý, označuje priemerné plazmatické koncentrácie Lp(a) nad 25 mg/dl.

Termín, "akútne zvýšenie koncentrácie Lp(a)", ako je tu použitý, označuje zvýšenie priemernej plazmatickej koncentrácie Lp(a) nad 25 mg/dl behom menej než týždni.

Termín "chronicky zvýšená koncentrácia Lp(a)", ako je tu použitý, označuje zvýšenie priemernej plazmatickej koncentrácie Lp(a) nad 25 mg/dl behom viacej než jedného týždňa.

Termín "celkový cholesterol", ako je tu použitý, označuje súčet cholesterolu v plazme, ktorý je obsiahnutý v hlavných plazmatických lipoproteínoch, ako sú chylomikróny, VLDL, LDL a MDL.

Termín "LDL-cholesterol", ako je tu použitý, označuje cholesterol obsiahnutý v plazmatických LDL lipoproteínoch.

Termín "kardiovaskulárne ochorenie", ako je tu použitý, označuje ochorenie asociované s vysokou koncentráciou Lp(a) v plazme, rovnako ako s ďalšími lipoproteínmi, ako je LDL; a zahrňuje, mimo iné, arteriosklerózu, aterosklerózu, ischemickú chorobu srdčnú, periférne ochorenie artérií, infarkt myokardu, mŕtvicu, restenózu a stenózu štiepu po by-passu.

Termín "účinné množstvo", ako je tu použitý, označuje množstvo biochemického prostriedku podľa predkladaného vynálezu, ktoré je pri podaní jedincovi, ktorý potrebuje takú liečbu, dostatočné pre zníženie plazmatickej koncentrácie Lp(a) alebo pre inhibíciu tvorby apo(a), alebo pre zníženie plazmatických koncentrácií iných lipoproteínov.

Termín "terapeuticky účinné množstvo", ako je tu použitý,

označuje množstvo biochemického prostriedku podľa predkladaného vynálezu, ktoré je pri podaní jedincovi, ktorý potrebuje takú liečbu, dostatočnú pre liečbu ochorenia zmierňovaných znížením Lp(a) alebo iných lipoproteínov. Terapeuticky účinné množstvo môže byť ľahko určené odborníkom v obore.

Termín "liečba", ako je tu použitý, označuje liečbu ochorení u človeka, kde tieto ochorenia sú zmierňované znížením plazmatickej koncentrácie Lp(a) alebo iných lipoproteínov; a zahrňuje inhibovanie ochorenia alebo zmiernenie ochorenia. "Liečba" zahrňuje tiež prevenciu, inhibície alebo zmiernenie ochorenia u človeka.

Termín "farmaceuticky prijateľná soľ", ako je tu použitý, označuje tie soli, ktoré si zachovávajú biologickú účinnosť a vlastnosti aktívnej zložky v biochemickom prípravku, ktoré nie sú inak nežiadúce. Medzi farmaceuticky prijateľné soli patria soli sodíka, draslíka, vápnika, horčíka, hliníka a podobne.

Termín "askorbát", ako je tu použitý, označuje akúkoľvek farmaceuticky prijateľnú soľ askorbátu, vrátane natrium-askorbátu, rovnako ako kyselinu askorbovú samotnú. Termín "lysín" označuje lysín v jeho elektricky neutrálnej forme alebo farmaceuticky prijateľnú soľ lysínu, ako je lysín-hydrochlóríd, lysín-dihydrochlóríd, lysín-sukcinát, lysín-glutamát a lysín-orotát. Termín "prolín" označuje to prolín a prolín vo forme farmaceuticky prijateľné soli, ako je prolín-hydrochlóríd, prolín-glutamát a podobne.

Zvýšená koncentrácia plazmatického Lp(a) predstavuje rizikový faktor pre iktus a infarkt myokardu. Pretože je Lp(a)

v plazme produkovaný výlučne v pečeni, predpokladáme, že primárnou príčinou nadmernej produkcie Lp(a) je narušený metabolizmus v pečeneňových bunkách (hepatocytoch). Príčinou tejto metabolickej poruchy bude deficit niektorých biochemických zlúčenín potrebných ako koenzými v Krebsovom cykle, respiračnom reťazci a pre iné metabolické funkcie hepatocytov.

Krebsov cyklus sa tiež označuje ako cyklus kyseliny trikarboxylovej (FCA) a cyklus kyseliny citrónovej. Je konečnou spoločnou katabolickou dráhou pre oxidáciu energetických molekúl. Dva uhliky vstupujú do cyklu kyseliny citrónovej ako acetyl CoA a dva uhliky opúšťajú cyklus ako CO₂. Behom cyklu prebehnú štyri oxidačné reakcie pri zisku redukčného potenciálu vo forme troch molekúl NADH a jednej molekuly FADH₂. Tiež vznikne vysoko energetická fosfátová väzba (GTP).

Ďalšie uskutočnenie a výhody predkladaného vynálezu budú uvedené v nasledujúcom popise a čiastočne budú jasné z popisu alebo môžu byť zistené pri uskutočňovaní predkladaného vynálezu. Predkladaný vynález môže byť uskutočňovaný pri použití prostriedkov a spôsobov uvedených v popise a obrázkoch, a najmä v pripojených patentových nárokoch.

Prostriedok s biochemickými substanciami môže obsahovať aspoň jednu askorbátovú zlúčeninu vybranú zo skupiny zahrňujúcej kyselinu askorbovú, farmaceuticky prijateľné askorbátové soli a/alebo ich zmesi v kombinácii s aspoň jednou niacínovou zlúčeninou vybranou zo skupiny zahrňujúcej kyselinu nikotínovú, niacínamid alebo inú soľ niacínu, lysín-hydrochlóríd, alebo farmaceuticky prijateľnú soľ lysínu, prolín-hydrochlóríd, alebo jeho farmaceuticky prijateľné soli

a/alebo zmesi týchto zlúčenín. Prostriedok môže byť účinný v znížení plazmatickej koncentrácie lipoproteínu(a), lipoproteínu s nízkou denzitou (LDL), cholesterolu, triglyceridov, homocysteínu a/alebo iných metabolických rizikových faktorov pre kardiovaskulárne ochorenie.

Príklady farmaceutických prostriedkov použiteľných pre prevenciu alebo liečbu kardiovaskulárnych ochorení sú popísané, napríklad, v U.S. patentoch č. 5278189, 5650418, 5230996, kde každý z nich je tu uvedený vo svojej úplnosti ako odkaz.

Podanie zlúčenín podľa predkladaného vynálezu, v čistej forme alebo vo forme farmaceutických prostriedkov, môže byť uskutočnené akýmkoľvek prijateľným spôsobom alebo pomocou farmaceuticky prijateľného aplikačného zariadenia, ktoré môže využívať podobné spôsoby. Spôsoby podania a farmaceuticky prijateľné zariadenia pre podanie sú, napríklad, orálne, nasálne, parenterálne, lokálne a transdermálne podanie alebo podanie v pevnej, semi-solídnej, lyofilizovanej alebo kvapalnej dávkovej forme. Medzi dávkové formy patria tablety, čípky, pilulky, kapsle z mäkkej elastickej alebo tuhej želatíny, prášky, roztoky, suspenzie alebo aerosoli a podobne, výhodne vo forme dávkovej jednotky vhodnej pre jednoduché podanie presných dávok.

Prostriedky môžu obsahovať bežné farmaceutické nosiče a prísady a zlúčeninu podľa predkladaného vynálezu ako aktívne činidlo, a ďalej môžu obsahovať ďalšie medicínske činidlá, farmaceutické činidlá, nosiče, adjuvans atd.

Výhodným spôsobom podania je orálne podanie, pri použití vhodného denného režimu podania, ktorý môže byť upravený podľa

stupňa závažnosti liečeného ochorenia. Pre také orálne podanie je farmaceuticky prijateľný prostriedok obsahujúci zlúčeniny podľa predkladaného vynálezu, alebo ich farmaceuticky prijateľné soli, pripravený inkorporáciou akýchkoľvek bežne používaných, farmaceuticky prijateľných prísad, ako je manitol, laktóza, škrob, pregelatínizovaný škrob, magnézium-stearát, natrium-sacharine, talok, celulóza a jej deriváty, glukóza-želatína, sacharóza, citrát, propylgallát, a podobne, všetky farmaceutického stupňa čistoty. Také prostriedky môžu mať formu suspenzií, tabliet, piluliek, kapslí, práškov, prípravkov s predĺženým uvoľňovaním a podobne.

Výhodne majú také prostriedky formu kapsle, tobolky alebo tablety a preto tiež obsahujú riedidlo, ako je laktóza, sacharóza, hydrogénfosforečnan vápenatý, a podobne; a činidlo podporujúce rozpadavosť, ako je kroskarmelóza sodná alebo jej deriváty; a klzné činidlo, ako je magnézium-stearát a podobne; a spojivo, ako je škrob, arabský glej, polyvinylpyrrolidon, želatína, deriváty celulóza-éteru, a podobne.

Zlúčeniny podľa predkladaného vynálezu vo farmaceuticky prijateľnej forme sú podané v terapeuticky účinnom množstve, ktoré sa veľmi líši v závislosti na faktoroch, ako je aktivita použitej zlúčeniny; metabolická stabilita a dĺžka účinku zlúčeniny; vek, telesná hmotnosť, celkový zdravotný stav, pohlavie a diétne zvyklosti pacienta, spôsob a doba podania; rýchlosť vylučovania; kombinácia liekov; závažnosť ochorenia; a minulé liečba pacienta. Obecne nie je terapeuticky účinná denná dávka nižšia než približne 10% a vyššia než približne 200% množstvo jednotlivých zložiek uvedených v tabuľke 1. Najlepšie je terapeuticky účinná denná dávka približne z 50% identická s dávkou uvedenou v zozname zložiek v tabuľke 1.

Nasledujúce príklady sú uvedené pre ilustráciu predkladaného vynálezu a nijako neobmedzujú jeho rozsah.

Príklady uskutočnenia vynálezu

Príklad 1:

Tento príklad ilustruje prípravu reprezentatívnych farmaceutických prostriedkov obsahujúcich biochemické zlúčeniny uvedené v nasledujúcej tabuľke (Tabuľka 1).

Tabuľka 1

Biochemická substancia	Jednotky	Množstvo
Kyselina askorbová	mg	1580
Askorbyl-palmitát	mg	620
Zmes β -, γ -, δ -tokoferolu	mg	22
Beta-karotén	μ g	999
Biotín	μ g	165
Kalcium-askorbát	mg	1050
Kalcium-glycinát	mg	35
Zmes karotenoidov: (α -karotén, Luteín, Zea-Cryptoxantín)	μ g	50
Cholekalciferol	μ g	3,3
Chrómium-glycinát	μ g	10
Citrusové bioflavonoidy	mg	550
Koenzým Q10	mg	7
Kuprium-glycinát	μ g	330
Kyanokobalamín	μ g	20
d-Alfa-tokoferol	mg	154
d-kalcium-pantotenát	mg	90

Fosforečnan vápenatý	mg	15
Kyselina listová	µg	490
Inositol	mg	35
L-arginín	mg	40
L-karnitín	mg	135
L-cysteín	mg	35
L-lysín	mg	110
L-prolín	mg	110
L-selénometionín	µg	20
Magnézium-askorbát	mg	1050
Magnézium-glycinát	µg	40
Chelát mangánu	µg	1300
Molybdénium-glycinát	µg	4
Niacín	mg	60
Niacínamid	mg	335
Chelát draslíku	mg	20
Pycnogenol	mg	7
Pyridoxín	mg	20
Riboflavín	mg	7
Tiamín	mg	7
Zinkium Glycinát	mg	7

mg = miligramy

µg = mikrogramy

Príklad 2

Pre demonštrovanie použiteľnosti prostriedku podľa predkladaného vynálezu ako terapeutického činidla pre liečbu ochorení, ktorá sú zlepšené redukciou plazmatickej koncentrácie Lp(a) sme hodnotili prípravok obsahujúci tieto biochemické zlúčeniny na jeho schopnosť znižovať plazmatické

koncentrácie Lp(a) a iných lipoproteínov u človeka.

Podávali sme biochemický prípravok obsahujúci zlúčeniny uvedené v tabuľke 1 v prospektívnej klinickej štúdiu 14 pacientom. Pred podaním prostriedku boli zaznamenané rôzne klinické parametre. Vzorky krvi sa odobrali zo žily na začiatku štúdie a plazmatické koncentrácie rôznych lipoproteínov sa stanovili ELISA testy.

Vek tejto skupiny 14 pacientov bol od 34 do 68 rokov. Táto skupina ľudských jedincov bola klinicky klasifikovaná ako polygénna hyperlipidémia. Priemerná plazmatická koncentrácia Lp(a) bola 71 mg/dl. Priemerná plazmatická koncentrácia celkového cholesterolu bola 293 mg/dl. Priemerná plazmatická koncentrácia LDL-cholesterolu bola 195 mg/dl. Priemerná plazmatická koncentrácia triglyceridu bola 193 mg/dl.

Títo pacienti dostávali biochemické zlúčeniny uvedené v tabuľke 1 v dennej dávke. Pacienti dostávali zlúčeniny podľa predkladaného vynálezu po dobu troch mesiacov. Na konci trojmesačnej terapie sa opäť odobrali vzorky krvi zo žily. Plazmatické koncentrácie rôznych lipoproteínov sa stanovili ELISA testy.

Výsledky štúdie, ako sú uvedené na obr. 1 a 2, demonštrujú, že pacienti mali po terapeutickom podaní prostriedku, nasledujúce priemerné zníženie plazmatickej koncentrácie:

1. Lp(a) z 71 mg/dl na 64 mg/dl, čo je zníženie o 13%;
2. Celkového cholesterolu z 293 mg/dl na 252 mg/dl, čo je zníženie o 14%;
3. LDL-cholesterolu z 195 mg/dl na 176 mg/dl, čo je zníženie o 10%; a

4. Triglyceridov z 193 mg/dl na 151 mg/dl, čo je zníženie o 22%.

Výsledky sú ďalej graficky znázornené na obr. 1 a obr. 2.

Obr. 1 je graf pre pilotnú štúdiu uskutočnenú na 14 pacientoch s rôznymi poruchami lipidového metabolizmu (hyperlipoproteínomiou). Priemerná koncentrácie lipoproteínu(a) pri zaradení do štúdie bola 71 mg/dl (miligramov na deciliter). Po terapeutickom užívaní prostriedku z tabuľky 1 sa koncentrácie lipoproteínu(a) znížili behom 12 týždňov na priemernú hodnotu 62 mg/dl. Toto odpovedá redukcii plazmatickej koncentrácii tohoto rizikového faktoru o 13%.

Obr. 2 je graf ukazujúci účinok prostriedku z tabuľky 1 v znižovaní ďalších rizikových faktorov kardiovaskulárnych ochorení. Behom 12 týždňov terapie sa koncentrácia celkového cholesterolu znížila z 293 mg/dl na 252 mg/dl (-14%), LDL-cholesterolu z 195 mg/dl na 16 mg/dl (-10%) a triglyceridov z 193 mg/dl na 151 mg/dl (-22%).

Keď sú chemické zlúčeniny podľa predkladaného vynálezu kombinované, tak je koncentrácia plazmatických lipoproteínov významne redukovaná. Tento kombinovaný efekt je prekvapujúci z hľadiska svojej účinnosti v znižovaní plazmatickej koncentrácie týchto lipoproteínov, rovnako ako riziká kardiovaskulárnych ochorení. Zníženie plazmatickej koncentrácie behom 12 týždňov naznačuje terapeutický potenciál biochemického prostriedku v kontrole chronického zvýšenia koncentrácie lipoproteínov u človeka.

Je treba si uvedomiť, že aj keď bol predkladaný vynález popísaný na špecifických uskutočneniach, existujú rôzne jeho

variácie a modifikácie, ktoré spadajú do rozsahu predkladaného vynálezu. Odborníkom v obore bude jasné, že účinné množstvo biochemických zlúčenín sa môžu veľmi líšiť podľa pacientov, trvania liečby a podobne. Pre určité situácie a prostriedky môžu byť nutné rôzne modifikácie. V prekladanom vynáleze bolo popísaných mnoho uskutočnení; viac menej, všetky také modifikácie spadajú do rozsahu pripojených patentových nárokov.

P a t e n t o v é n á r o k y

1. Kompozícia biochemických substancií v y z n a č u j ú c a s a t ý m, že obsahujú kyselinu askorbovú, niacín, lysín a prolín, kde prostriedok je v terapeuticky účinnom množstve pre zníženie plazmatickej koncentrácie lipoproteínu u cicavca.
2. Kompozícia biochemických substancií podľa nároku 1 v y z - n a č u j ú c a s a t ý m, že kyselina askorbová je vybraná zo skupiny zahrňujúcej kyselinu askorbovú a jej farmaceuticky prijateľnú soľ.
3. Kompozícia biochemických substancií podľa nároku 1 v y z - n a č u j ú c a s a t ý m, že niacín je vybraný zo skupiny zahrňujúcej kyselinu nikotínovú, niacínamid a ich farmaceuticky prijateľné soli.
4. Kompozícia biochemických substancií podľa nároku 1 v y z - n a č u j ú c a s a t ý m, že lysín je vybraný zo skupiny zahrňujúcej lysín, lysín-hydrochlóríd a ich farmaceuticky prijateľné soli.
5. Kompozícia biochemických substancií podľa nároku 1 v y z - n a č u j ú c a s a t ý m, že prolín je vybraný zo skupiny zahrňujúcej prolín, prolín-hydrochlóríd a ich farmaceuticky prijateľné soli.
6. Kompozícia biochemických substancií podľa nároku 1 v y z - n a č u j ú c a s a t ý m, že lipoproteín je vybraný zo skupiny zahrňujúcej celkový cholesterol, LDL-cholesterol, triglyceridy, lipoproteín s nízkou denzitou a homocysteín.
7. Kompozícia biochemických substancií podľa nároku 1 v y z -

n a č u j ú c a s a t ý m, že lipoproteín je Lp(a).

8. Kompozícia biochemických substancií podľa nároku 1 v y z -
n a č u j ú c a s a t ý m, že cicavcom je človek.

9. Kompozícia biochemických substancií v y z n a č u j ú c a
s a t ý m, že obsahuje kyselinu askorbovú, askorbyl-
palmitát, zmes beta-, gamma-, delta-tokoferol, beta-karotén,
biotín, calcium-askorbát, calcium-glycinát, zmes
karoteinoidov, cholekalciferol, chrómium-glycinát, citrusové
bioflavonoidy, koenzým Q10, kuprium-glycinát, kyanokobalamín,
d-alfa-tokoferol, d-kalcium-pantotenát, fosforečnan vápenatý,
kyselinu listovú, inozitol, L-arginín, L-karnitín, L-cysteín,
L-lysín, L-prolín, L-selenometionín, magnézium-askorbát,
magnézium-glycinát, chelát mangánu, molybdénium-glycinát,
niacín, niacínamid, chelát draslíku, pyknogenol, pyridoxín,
riboflavín, tiamín a zinkium-glycinát, kde prostriedok je
v terapeuticky účinnom množstve pre zníženie plazmatickej
koncentrácie lipoproteínu u cicavca.

10. Kompozícia biochemických substancií podľa nároku 9 v y z -
n a č u j ú c a s e t ý m, že lipoproteín je vybraný zo
skupiny zahrňujúcej celkový cholesterol, LDL-cholesterol,
triglyceridy, lipoproteín s nízkou denzitou a homocysteín.

11. Kompozícia biochemických substancií podľa nároku 9 v y z -
n a č u j ú c a s a t ý m, že lipoproteín je Lp(a).

12. Kompozícia biochemických substancií podľa nároku 9 v y z -
n a č u j ú c a s a t ý m, že cicavcom je človek.

13. Kompozícia biochemických substancií podľa akéhokoľvek
z nárokov 1-12 v y z n a č u j ú c a s a t ý m, že

prostriedok je podaný človeku vo forme tabliet, piluliek, injekcií, infúzií, inhalácií, čípkov alebo iných farmaceuticky prijateľných prostriedkov pre podanie.

14. Spôsob pre znižovanie plazmatickej koncentrácie lipoproteínu u cicavca v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že zahrňuje podanie kompozície biochemických substancií obsahujúce kyselinu askorbovú, niacín, lysín a prolín cicavcovi, kde prostriedok je podaný v terapeuticky účinnom množstve pre zníženie plazmatickej koncentrácie lipoproteínu u cicavca.

15. Spôsob podľa nároku 14 v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že lipoproteín je vybraný zo skupiny zahrňujúcej celkový cholesterol, LDL-cholesterol, triglyceridy, lipoproteín s nízkou denzitou a homocysteín.

16. Spôsob podľa nároku 14 v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že lipoproteín je Lp(a).

17. Spôsob podľa nároku 14 v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že cicavcom je človek.

18. Spôsob podľa akéhokoľvek z nárokov 15-17 v y z n a č u - j ú c i s a t ý m, že plazmatická koncentrácia lipoproteínu je znížená o aspoň 4%.

19. Spôsob podľa akéhokoľvek z nárokov 15-17 v y z n a č u - j ú c i s a t ý m, že plazmatická koncentrácia lipoproteínu je znížená o aspoň 8%.

20. Spôsob podľa akéhokoľvek z nárokov 15-17 v y z n a č u - j ú c i s a t ý m, že plazmatická koncentrácia lipoproteínu

je znížená o aspoň 12%.

21. Spôsob pre znižovanie plazmatickej koncentrácie lipoproteínu u cicavca v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že zahrňuje podanie kompozície biochemických substancií obsahujúcich kyselinu askorbovú, askorbyl- palmitát, zmes beta-, gamma-, delta-tokoferol, beta-karotén, biotín, calcium-askorbát, calcium-glycinát, zmes karoteinoidov, cholekalciferol, chromium-glycinát, citrusové bioflavonoidy, koenzým Q10, kuprium-glycinát, kyanokobalamín, d-alfa-tokoferol, d-kalcium-pantotenát, fosforečnan vápenatý, kyselinu listovú, inozitol, L-arginín, L-karnitín, L-cysteín, L-lysín, L-prolín, L-selénometionín, magnézium-askorbát, magnézium-glycinát, chelát mangánu, molybdénium-glycinát, niacín, niacínamid, chelát draslíku, pyknogenol, pyridoxín, riboflavín, tiamín a zinkium-glycinát, kde prostriedok je podaný v terapeuticky účinnom množstve pre zníženie plazmatickej koncentrácie lipoproteínu u cicavca.

22. Spôsob podľa nároku 21 v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že lipoproteín je vybraný zo skupiny zahrňujúcej celkový cholesterol, LDL-cholesterol, triglyceridy, lipoproteín s nízkou denzitou a homocysteín.

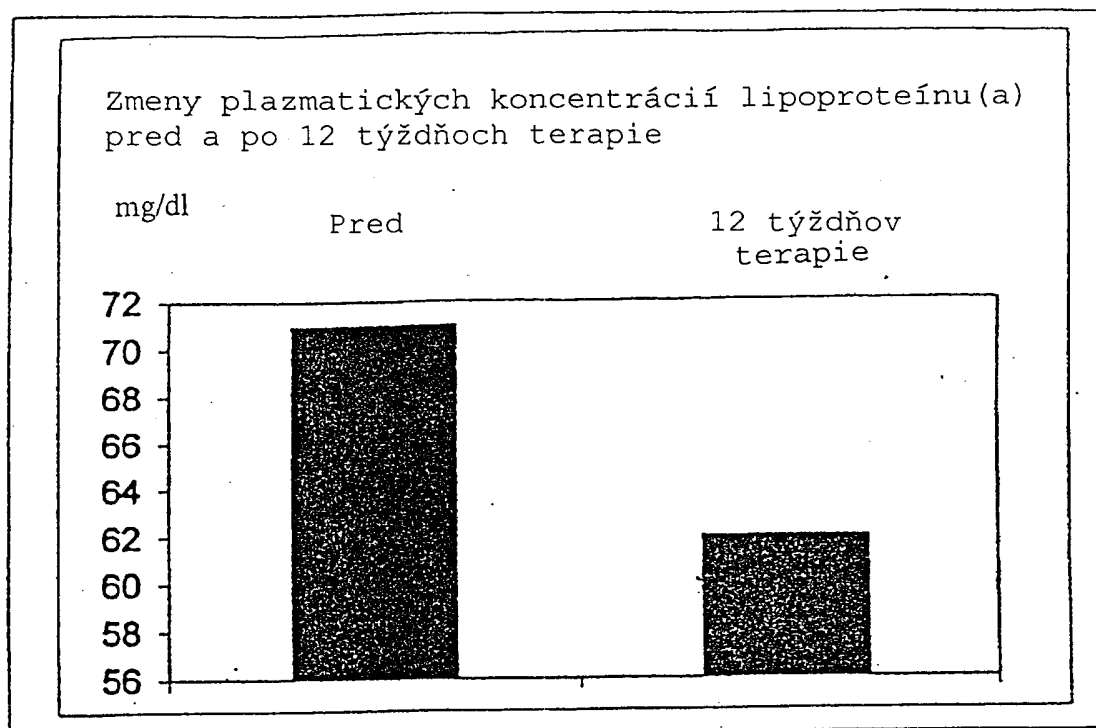
23. Spôsob podľa nároku 21 v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že lipoproteín je Lp(a):

24. Spôsob podľa nároku 21 v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že cicavcom je človek.

25. Spôsob podľa akéhokoľvek z nárokov 22-24 v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že plazmatická koncentrácia lipoproteínu je znížená aspoň o 4%.

26. Spôsob podľa akéhokoľvek z nárokov 22-24 v y z n a č u -
j ú c i s a t ý m, že plazmatická koncentrácia lipoproteínu
je znížená aspoň o 8%.

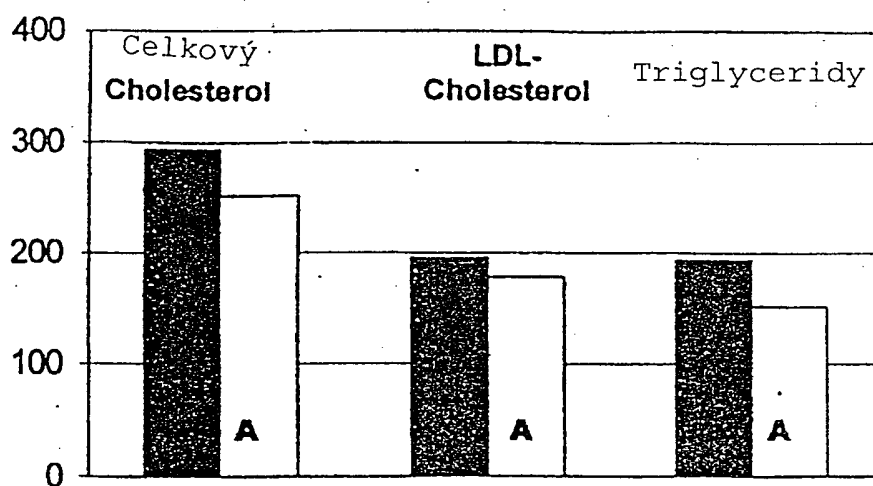
27. Spôsob podľa akéhokoľvek z nárokov 22-24 v y z n a č u -
j ú c i s a t ý m, že plazmatická koncentrácia lipoproteínu
je znížená aspoň o 12%.



Obr. 1

Zmeny plazmatických koncentrácií celkového cholesterolu, LDL-cholesterolu, triglyceridov, pred (B) a po 12 týždňoch (A) terapie

mg/dl



Obr. 2