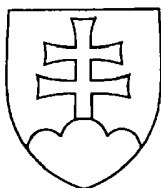


SLOVENSKÁ REPUBLIKA

(19) **SK**



ÚRAD
PRIEMYSELNÉHO
VLASTNÍCTVA
SLOVENSKEJ REPUBLIKY

**ZVEREJNENÁ
PATENTOVÁ PRIHLÁŠKA**

- (22) Dátum podania prihlášky: **20. 2. 2001**
(31) Číslo prioritnej prihlášky: **RM2000A000107**
(32) Dátum podania prioritnej prihlášky: **2. 3. 2000**
(33) Krajina alebo regionálna organizácia priority: **IT**
(40) Dátum zverejnenia prihlášky: **4. 2. 2003**
Vestník ÚPV SR č.: **2/2003**
(62) Číslo pôvodnej prihlášky
v prípade vylúčenej prihlášky:
(86) Číslo podania medzinárodnej prihlášky
podľa PCT: **PCT/IT01/00082**
(87) Číslo zverejnenia medzinárodnej prihlášky
podľa PCT: **WO01/64204**

(11), (21) Číslo dokumentu:

1189-2002

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl.⁷ :
A61K 31/00

(71) Prihlasovateľ: **SIGMA-TAU HEALTHSCIENCE S. P. A., Pomezia, IT;**

(72) Pôvodca: **Cavazza Claudio, Roma, IT;**

(74) Zástupca: **PATENTSERVIS BRATISLAVA, a. s., Bratislava, SK;**

(54) Názov: **Prostriedok na prevenciu a/alebo liečenie cytotoxických účinkov vyvolaných použitím imunosupresívnych činidiel**

(57) Anotácia:

Opisuje sa prostriedok, ktorý je vhodný na prevenciu a/alebo liečenie bunkových a/alebo tkanivových abnormalít exogénneho, toxického alebo metabolického pôvodu na zníženie toxických účinkov cyklosporínu A a iných imunosupresívnych činidiel, ktorý môžu mať formu potravinového doplnku alebo liečiva a obsahujúci svoje účinné zložky v kombinácii alebo balené samostatne: a) propionyl-L-karnitín alebo jednu zo svojich farmakologicky prijateľných solí, a b) aminokyselinu vybranú zo skupiny pozostávajúcej z glycínu, serínu, alanínu a arginínu, alebo ich zmesi.

Prostriedok na prevenciu a/alebo liečenie cytotoxických účinkov vyvolaných použitím imunosupresívnych činidiel

Oblasť techniky

Predložený vynález sa týka prostriedku vhodného na prevenciu a/alebo liečenie bunkových a tkanivových abnormalít exogénneho, toxického alebo metabolického pôvodu a vhodného na znižovanie toxických účinkov cyklosporínu A a iných imunosupresívnych činidiel, ktorý obsahuje ako účinné zložky, buď v kombinácii alebo balené oddelene, propionyl-L-karnitín alebo jednu z jeho farmaceutických solí a aminokyselinu vybranú zo skupiny pozostávajúcej z glycínu, serínu, alanínu a arginínu, alebo ich zmesi.

V súlade s tým môže byť prostriedok vo forme a pôsobiť ako potravinový doplnok alebo ako skutočné liečivo v závislosti od toho, či má prostriedok vykazovať podporný alebo preventívny účinok alebo čisto terapeutické pôsobenie podľa zvláštnych požiadaviek jednotlivca, ktorý ho má užívať.

Doterajší stav techniky

Americký patent U.S. 5 955 424 opisuje použitie L-karnitínu alebo alkanoyl-L-karnitínu (acetyl, propionyl, butyryl, valeryl a izovaleryl-L-karnitín) a ich farmaceuticky prijateľných solí na výrobu liečiva vhodného na inhibíciu nefrotoxického a vaskulotoxického pôsobenia cyklosporínu A a iných imunosupresívnych činidiel ako je takrolim, rapamycín a deoxyspergualín. Prostriedok podľa vynálezu vykazuje ešte vyšší účinok ako má prostriedok opísaný vo vyššie uvedenom patente, ako bude opísané nižšie, vykazuje výrazný a neočakávaný synergický účinok vykazovaný jeho zložkami.

Metabolická úloha, ktorú majú "karnitíny" (tento výraz znamená L-karnitín a nižšie alkanoyl-L-karnitíny) v procese metabolizmu lipidov je dobre známa, najmä ich schopnosť v β -oxidácii mastných kyselín na mitochondriálnej úrovni a stabilizácia mitochondriálnych membrán samotných ako aj ich

zásah do syntézy ATP. Tieto biochemické aktivity samotné sa prejavujú klinicky vo zvýšenej energetickej funkcii na svalovej ako aj mitochondriálnej úrovni, ktoré sú najmä užitočné v prevencii a liečení srdcovo-obehových porúch a rôznych patológií vo vzťahu k lipoperoxidačnému javu alebo anoxickému poškodeniu, najmä kvôli reinfúzii.

Z tohto pohľadu spomedzi karnitínov propionyl-L-karnitín vykázal špecifickú účinnosť nie iba vďaka svojej antilipoperoxidačnej aktivite, ale tiež kvôli svojim interakciám s endogénnymi faktormi ako je endotelín, histamín a prostaglandíny, ktorých zmeny môžu byť zodpovedné za mnohé ochorenia.

Glycín tiež vykazuje niekoľko rôznych typov metabolickej aktivity čiastočne spojenej s faktom, že jeho prítomnosť je potrebná na syntézu glutatiónu, ale tiež k jeho schopnosti inhibovať množstvo mechanizmov zodpovedných za bunkové poškodenie vyvolané anoxiou. Nedávno sa zistilo, že glycín, ako alanín a arginín, je schopný ochraňovať renálne tubuly proti poškodeniu vyvolanom anoxiou a proti toxickým léziám vyvolaným množstvom exogénnych látok s nefrotoxickou a vaskulotoxickou aktivitou ako je cyklosporín A.

Pomocou testov uskutočnených na množstve experimentálnych modelov sa zistilo, že kombinácia propionyl-L-karnitínu a aminokyseliny vybranej zo skupiny pozostávajúcej z glycínu, alanínu, serínu a arginínu, alebo ich zmesi vykazuje neočakávaný a prekvapujúci synergický účinok v prevencii a liečení lézií množstva významných orgánov ako sú obličky a pečeň vyvolaných exogénnymi toxickými látkami ako je napríklad cyklosporín A, takrolim, rapamycín a deoxyspergualin alebo hepatotoxické látky ako je tetrachlórmetán. Kombinácia vykazuje podobný výrazný účinok v stavoch distresu ako prebieha počas anoxie tkanív.

Podstata vynálezu

Jedným z predmetov predloženého vynálezu je preto prostriedok obsahujúci ako svoje účinné zložky, buď v kombinácii alebo balené oddelene:

- a) propionyl-L-karnitín alebo jednu z jeho farmaceuticky prijateľných solí, a
- b) aminokyselinu vybranú zo skupiny pozostávajúcej z glycínu, serínu, alanínu a arginínu, alebo ich zmesi,

ktorý je najmä vhodný, vďaka neočakávanému a výraznému synergickému účinku vykazovanému jeho zložkami, na prevenciu a/alebo liečenie bunkových a tkanivových abnormalít exogénneho toxického alebo metabolického pôvodu a vhodného na zníženie toxických účinkov cyklosporínu A a iných imunosupresívnych činidiel ako je takrolim, rapamycín a deoxyspergualín.

Glycín ako zložka b) je zvlášť vhodný.

Tiež sa zistilo, že výhodne zložka a) môže dodatočne obsahovať karnitín vybraný zo skupiny pozostávajúcej z L-karnitínu, acetyl-L-karnitínu, valeryl-L-karnitínu, izovaleryl-L-karnitínu a butyryl-L-karnitínu alebo ich farmaceuticky prijateľných solí alebo ich zmesi.

V prostriedku podľa predloženého vynálezu je hmotnostný pomer a) ku b) v rozsahu 10:1 až 1:10 a výhodne 5:1 až 1:5.

Prostriedok podľa vynálezu môže ďalej obsahovať vitamíny, koenzýmy, minerálne látky, aminokyseliny a/alebo antioxidanty.

Prostriedok sa môže podávať orálne, vo forme potravinového doplnku, alebo sa môže podávať parenterálne, rektálne, sublinguálne alebo transdermálne vo forme liečiva na liečenie otvorených patologických podmienok. Preto môže byť balený v tuhej, polotuhej alebo kvapalnej forme, napríklad vo forme tabliet, piluliek, kapsúl, granúl, sirupov, ampúl a kvapiek.

Prekvapujúci synergický účinok, ktorý je vytváraný kombináciou propionyl-L-karnitínu a vyššie uvedených aminokyselín bol demonštrovaný niekoľkými farmakologickými testami (niektoré z nich sú opísané nižšie), ktoré sa vybrali

takým spôsobom, aby bolo možné predpokladať praktické využitie tohto prostriedku v oblasti prevencie/výživy ako aj priamo v oblasti terapeutickkej.

Toxikologické testy

V týchto testoch skupina potkanov Sprague Dawley prijímala intraperitoneálne podávanie buď propionyl-L-karnitínu samotného (0,5 g/kg) alebo glycínu samotného (0,5 g/kg) alebo týchto dvoch zlúčenín v kombinácii, alebo podávania propionyl-L-karnitínu samotného (1 g/kg) alebo glycínu samotného (1 g/kg) alebo týchto dvoch zlúčenín v kombinácii pri tých istých dávkach, bez pozorovania mortality u zvierat takto ošetrovaných alebo nejakých iných významných toxických účinkov. Predĺžené orálne podávanie 500 mg/kg propionyl-L-karnitínu alebo 500 mg/kg glycínu počas 20 dní nepretržite alebo týchto dvoch zlúčenín v kombinácii pri tých istých dávkach sa ukázalo byť dobre znášané. Ani zisťovanie hmotnosti ani chemické krvné testy na konci ošetrovania neukázali žiadne abnormality toxickej povahy a výsledky boli porovnateľné s výsledkami u kontrolnej skupiny zvierat.

Toxicitné testy cyklosporínu A v izolovanej a premývanej obličke potkana

Ako je známe, jeden z hlavných znakov toxicity, ktorá sa rozvíja pri použití cyklosporínu A, je detegovaný na renálnej úrovni a môže sa vyjadriť funkčne, cytologicky a morfometricky.

Použitím izolovanej obličky potkana podľa techniky opísanej Maackom (Maack P., Kidney Int., 30:142, 1986) a Shureom (Shure K.H., Delugers Arch., 35:4, 1975) a jej premývaním s roztokom obsahujúcim cyklosporín A je možné detegovať toxické reakcie tejto látky vyvolané na renálnej úrovni vo vzťahu k renálnej cytomorfológii, najmä na tubulárnej úrovni, a k arteriolárnej a alveolárnej kapilárnej vasokonstrikcii, a k uvoľňovaniu enzýmov ako je alanín aminopeptidáza (AAP) a N-acetylglukózaminidáza (NAG), ktorých uvoľňovanie sa považuje ako znak poškodenia buniek, ako je uvoľňovanie vazoaktívnych látok ako je histamín a endotelín-1.

Medzi rôznymi "karnitínmi" propionyl-L-karnitín sa ukázal ako najúčinnnejší v ochrane obličky proti toxickými léziám vyvolaných cyklosporínom A.

Propionyl-L-karnitín skutočne oproti L-karnitínu a acetyl-L-karnitínu vykázal, že je nielen schopný ochrániť renálne štruktúry proti léziám vyvolaným cyklosporínom A alebo takrolimom, ale tiež redukuje biochemické lézie vo vzťahu k cytotoxicite týchto látok, ako je vnútrobunkový nárast vápnika a redukcia ATP.

Množstvo aminokyselín ako je alanín a arginín tiež demonštrovalo cytoprotektívny účinok proti toxicite vyvolanej cyklosporínom A na úrovni funkčných biochemických abnormalít ako je intracelulárny nárast vápnika alebo ochrana proti lipoperoxidačnému javu, zatiaľ čo sa javí, že nie je účinný proti zníženiu intracelulárneho ATP, alebo proti morfológickým štruktúrnym léziám na glomerulárnej úrovni, alebo proti nárastu toxických endoteliálnych faktorov ako je histamín a endotelín-1.

V testoch uskutočňovaných s kombináciou propionyl-L-karnitínu a glycínu sa pozoroval ochranný účinok proti renálnemu poškodeniu vyvolanému cyklosporínom A alebo takrolimom a tento účinok bol s prekvapením vyšší ako by sa mohol očakávať z jednoduchého spočítania ich účinkov: čo naznačuje synergické pôsobenie, ktoré je zodpovedné za neočakávanú vysokoprotektívnu účinnosť.

V týchto testoch sa použitým potkanom izolovali obličky, po bilaterálnej nefrektómii a premývali sa podľa techniky opísanej Schurom a Maackom.

Takto izolované obličky sa premývali pomocou pulzačnej pumpy s roztokom obsahujúcim cyklosporín A alebo takrolim a s roztokom obsahujúcim propionyl-L-karnitín alebo glycín alebo dvoch zložiek v kombinácii.

Parametrami sledovanými na takto premývaných obličkách boli kapilárne priemery (CD) a priemery Bowmannových puzdier (BD) a rovnako tak externé a interné priemery (ID) a tiež

priemer na úrovni bazálnej membrány (ED) aspoň 20 proximálnych tubúl.

Kolorimetrická metóda sa použila na meranie AAP a NAG na renálnom cievnom toku. Histamín a endotelín-1 sa merali s kolorimetrickou metódou alebo RIA.

Lipidová peroxidácia sa merala na vzorkách renálneho kortexu ako je opísané Longonim (Longoni B., Int. J. Tissue React., 21.7.1997 - Lowry O.H., J. Biol. Bioch., 193:265, 1951) a ATP koncentrácie sa stanovili podľa metódy opísanej Sumpiom (Sumpio B.E., Am.J.Physiol., 247,PT2, 1047,1984).

Arteriálny tlak na premývanej obličke sa meral manometrom napojenom na renálnu artériu.

Výsledky týchto testov uvedené v tabuľkách 1, 2 a 3 ukazujú, že propionyl-L-karnitín je účinný pri ochrane obličky pred morfológickým poškodením a pred bunkovým biochemickým poškodením vyvolaným cyklosporínom A alebo takrolimom.

Glycín je menej účinným vo svojom ochrannom pôsobení proti léziám vyvolaným cyklosporínom A.

Jeho pôsobenie na morfológické poškodenie vyvolané cyklosporínom A a na zníženie vnútrobunkového ATP nie je výrazne zaznamenateľné, ani jeho pôsobenie na uvoľňovanie vasoaktívnych látok ako je histamín a endotelín, zatiaľ čo mal detegovateľný ochranný účinok na lipidovú peroxidačnú aktivitu vyvolanú cyklosporínom A.

Kombinácia propionyl-L-karnitínu a glycínu na druhej strane vykazuje neočakávaný a prekvapujúci synergický efekt, ktorý riadi takmer úplne protipôsobenie medzi vaskulárnym a biochemickým poškodením vyvolaným cyklosporínom A alebo takrolimom. Zvýšenie ochranných účinkov vykazovaných kombináciou propionyl-L-karnitínu a glycínu takto potvrdil platnosť a pôvodnosť prostriedku, ktorý je jedným z predmetov predloženého vynálezu a zvýšenie ochranných účinkov, ktoré sa môžu získať s ich kombinovaným použitím, je spojené s veľmi sľubnými praktickými terapeutickými perspektívami.

Ochranné pôsobenie pred poškodením pečene

Cytoprotektívna aktivita vykazovaná propionyl-L-karnitínom a množstvom aminokyselín vrátane glycínu je možné pozorovať nie iba na renálnej úrovni, ale tiež môže byť pozorovateľný v ostatných orgánoch ako je pečeň.

V týchto testoch sa pozorovalo, že skutočne toxické poškodenie vyvolané v pečeni exogénnymi toxickými látkami ako je napríklad tetrachlórmetán sa môže znížiť preventívnym podávaním propionyl-L-karnitínu alebo glycínu.

Avšak celkom úplné zastavenie tohoto poškodenia sa môže dosiahnuť s kombináciou propionyl-L-karnitínu a glycínu. Ich použitie v kombinácii skutočne vykazuje neočakávanú a prekvapujúcu synergickú aktivitu na hepatickej úrovni, ktorú nie je možné predpovedať na základe jednoduchého spočítania ich účinkov.

V týchto testoch sa použili samce potkanov Sprague Dawley, ktorým sa intraperitoneálne podával propionyl-L-karnitín, glycín alebo dve zlúčeniny v kombinácii, pol hodinu pred prijatím CCl_4 . CCl_4 sa podával v dávke 1 ml/kg 20 % roztoku v olivovom oleji podľa techniky opísanej Bernacchim (Bernacchi A.G., Brit.J.Exp.Pathol., 61:505, 1980).

Dvadsať štyri hodín po podaní CCl_4 sa testovala alanínaminotransferáza ako indikátor enzýmového poškodenia pečene v krvi od zvierat takto ošetrovaných podľa kolorimetrickej metódy opísanej Reitmanom (Reitman S., Am.J.Clin. Pathol., 28:56, 1957), zatiaľ čo z pečení odobratých tým istým zvieratám sa extrahovali triglyceridy s metanolom a chloroformom a testoval sa metódou opísanou Kleirom (Kleir, J. Biochem.Clin. Bohemecov., 9:243, 1959). Pečene sa potom fixovali s Carnotovou svorkou a po ich upevení v paraplaste sa zafarbili s hematoxylínom a eozínom.

Prekvapujúco priaznivé výsledky týchto testov v zmysle synergického pôsobenia propionyl-L-karnitínu a glycínu sa tiež potvrdili mikroskopickým sledovaním častí pečeni. Na rozdiel od vzoriek zo zvierat ošetrovaných s CCl_4 alebo s CCl_4 a propionyl-L-karnitínom alebo glycínom, zvieratá ošetrované s

kombináciou podľa vynálezu vykázali ochranu bunkovej morfológie bez nijakej jadrovej alebo pečenej bunkovej abnormality.

Tabuľka 1

Ochranný účinok na renálnu hypertenziu vyvolanú cyklosporínom A (2 mg/l) alebo takrolímom (400 µg/l) v premývaných potkaních obličkách ošetrovaných s propionyl-L-karnitínom (5 mg/l) alebo glycínom (5 mg/l) alebo s týmito dvomi zlúčeninami v kombinácii

Cyklosporín A	% inhibície hypertenzného účinku po	
	5 min	20 min
Propionyl-L-karnitín	18,2±1,5	28,4±2,1
Glycín	6,3±0,9	6,8±0,3
Propionyl-L-karnitín + glycín	35,5±3,1	48,2±4,1
Takrolím	% inhibície hypertenzného účinku po	
	5 min	20 min
	Propionyl-L-karnitín	22,5±2,3 30,7±2,9
	Glycín	4,8±7,1 7,4±0,9
	Propionyl-L-karnitín + glycín	36,8±2,9 51,7±6,6

Tabuľka 2

Ochranný účinok na uvoľňovanie histamínu a endotelínu-1 vyvolané cyklosporínom A (2 mg/l) alebo takrolímom (400 µg/l) v izolovaných premývaných potkaních obličkách ošetrovaných s propionyl-L-karnitínom (5 mg/l) alebo glycínom (5 mg/l) alebo s týmito dvomi zlúčeninami v kombinácii

Cyklosporín A	% inhibície uvoľňovania (+)	
	histamín	endotelín-1
Propionyl-L-karnitín	39,5±4,1	41,2±3,8
Glycín	10,4±1,1	8,8±0,9
Propionyl-L-karnitín + glycín	70,5±5,5	65,8±4,1
Takrolím	% inhibície uvoľňovania (+)	
	histamín	endotelín-1
Propionyl-L-karnitín	41,5±3,9	34,7±2,7
Glycín	7,5±0,8	6,5±0,7
Propionyl-L-karnitín + glycín	67,9±5,1	74,6±6,6

(+) hodnoty po 1 minúte premývania

Tabuľka 3

Ochranný účinok na poškodenie renálnych tubúl vyvolané cyklosporínom A (2 mg/l) alebo takrolímom (400 µg/l) v izolovaných premývaných potkaních obličkách ošetrených s propionyl-L-karnitínom (5 mg/l) alebo glycínom (5 mg/l) alebo s týmito dvomi zlúčeninami v kombinácii a vyhodnotenie pokusu na enzýmy alanínaminopeptidázy (AAP) a N-acetylglukózaminidázy (NAG)

Cyklosporín A	% inhibície uvoľňovania (+)	
	AAP	NAG
Propionyl-L-karnitín	32,8±3,1	30,5±2,6
Glycín	14,2±0,9	16,5±0,6
Propionyl-L-karnitín + glycín	71,8±4,6	68,5±4,1
Takrolím	% inhibície uvoľňovania (+)	
	AAP	NAG
Propionyl-L-karnitín	35,1±2,9	30,8±2,5
Glycín	18,5±1,1	17,2±0,9
Propionyl-L-karnitín + glycín	81,6±5,1	76,2±6,7

(+) hodnoty po 5 minúte premývania

Tabuľka 4

Ochranný účinok propionyl-L-karnitínu a glycínu na glomerulárne morfometrické abnormality vyvolané cyklosporínom A

	Morfometrické znaky	
	glomerulárne	tubulárne
	CD/BD	ID/ED
Kontrola	0,93±0,09	0,36±0,03
Cyklosporín A (2 mg/l)	0,78±0,02	0,75±0,08
Propionyl-L-karnitín (5 mg/l)	0,86±0,7	0,40±0,06
Glycín (5 mg/l)	0,80±0,5	0,66±0,5
Propionyl-L-karnitín (5 mg/l) + glycín (5 mg/l)	0,91±0,7	0,38±0,02

Tabuľka 5

Ochranný účinok propionyl-L-karnitínu a glycínu a ich kombinácie na redukciiu renálneho ATP vyvolanú cyklosporínom A

	ATP
	(nm/g tkaniva)
Kontrola	6,70±0,51
Cyklosporín A	4,51±0,41
Propionyl-L-karnitín	6,05±0,61
Glycín	4,56±0,49
Propionyl-L-karnitín + glycín	6,65±0,60

Tabuľka 6

Ochranný účinok propionyl-L-karnitínu a glycínu a ich kombinácie na renálnu lipoperoxidáciu vyvolanú cyklosporínom A a vyhodnotenie pokusu na lipoperoxidačné produkty malonaldehyd (MDA) a 4-hydroxyalkenal (4-HDA)

	MDH + 4-HDA (nmol/mg proteínu)
Kontrola	2,1±0,91
Cyklosporín A	6,5±0,52
Propionyl-L-karnitín	4,2±0,39
Glycín	4,8±0,41
Propionyl-L-karnitín + glycín	2,9±0,19

Tabuľka 7

Ochrana pred poškodením pečene u potkanov intoxikovaných s CCl₄

	Alanín aminotransferázová aktivita (ALT U/L)	Triglyceridy (mg/g)
Kontroly	12,5±1,7	6,5±0,7
CCl ₄	105,4±3,8	26,5±0,11
Propionyl-L-karnitín (300 mg/kg)	75,8±5,5	18,8±1,8
Glycín (300 mg/kg)	90,2±8,6	22,2±2,1
Propionyl-L-karnitín (300 mg/kg) + glycín (300 mg/kg)	22,4±1,9	8,5±0,9

Príklady uskutočnenia vynálezu

Nižšie sú uvedené ako ilustrácia neobmedzujúce príklady prostriedkov podľa vynálezu:

Tabletky alebo kapsule

1) Propionyl-L-karnitín	1 g
Glycín	1 g
2) Propionyl-L-karnitín	0,5 g
Acetyl-L-karnitín	0,5 g
L-karnitín	0,5 g
Izovaleryl-L-karnitín	0,5 g
Glycín	1 g
3) Propionyl-L-karnitín	1 g
Glycín	0,5 g
Arginín	0,5 g
Alanín	0,5 g

Granuly

4) Propionyl-L-karnitín	2 g
Glycín	2 g
5) Propionyl-L-karnitín	1 g
Glycín	2 g
Arginín	2 g
Alanín	2 g

Jednodávkové ampulky

6) Propionyl-L-karnitín	2 g
Glycín	2 g
7) Propionyl-L-karnitín	1 g
Acetyl-L-karnitín	1 g
L-karnitín	1 g
Izovaleryl-L-karnitín	1 g

Glycín	1 g
8) Propionyl-L-karnitín	1 g
Glycín	1 g
Arginín	1 g
Alanín	1 g
Injekčné ampulky	
9) Propionyl-L-karnitín	0,5 g
Glycín	0,5 g
10) Propionyl-L-karnitín	0,5 g
Glycín	0,5 g
Arginín	0,5 g
Alanín	0,5 g
11) Propionyl-L-karnitín	0,5 g
Acetyl-L-karnitín	0,5 g
L-karnitín	0,5 g
Izovaleryl-L-karnitín	0,5 g
Glycín	0,5 g
Arginín	0,5 g
Alanín	0,5 g
Jednodávkové ampulky alebo granuly	
12) Propionyl-L-karnitín	1 g
Acetyl-L-karnitín	0,5 g
Izovaleryl-L-karnitín	0,5 g
Glycín	0,5 g
Arginín	0,5 g
Alanín	0,5 g
Serín	0,5 g
Glutamín	0,5 g

13) Propionyl-L-karnitín	1 g
Glycín	0,5 g
Arginín	0,5 g
Alanín	0,5 g
Serín	0,25 g
Kyselina eikozapenténová (EPA)	0,350 g
Kyselina dokozapenténová (DHA)	0,150 g
14) Propionyl-L-karnitín	1 g
Glycín	0,5 g
Arginín	0,5 g
Alanín	0,5 g
Serín	0,25 g
Acetylcysteín	0,100 g

Farmakologicky prijateľnou soľou L-karnitínu alebo alkanoyl-L-karnitínu je ktorákoľvek soľ týchto zlúčenín s kyselinou, ktorá nespôsobuje neželané toxické alebo vedľajšie účinky. Tieto kyseliny sú dobre známe farmakológom a odborníkom vo farmaceutickej technológii.

Neobmedzujúce príklady takých solí sú: chlorid, bromid, jodid, aspartát, kyslý aspartát, citran, kyslý citran, vínan, fosforečnan, kyslý fosforečnan, fumarát, kyslý fumarát, glycerofosforečnan, glukózfosfát, mliečnan, maleát, kyslý maleát, mukát, orotát, šťavelan, kyslý šťavelan, síran, kyslý síran, trichlóracetát, trifluóracetát a metánsulfonát.

Zoznam FDA povolených farmakologicky prijateľných solí je uvedený v Int. J. Pharm., 33, 1986, 201-217 je tu zaradený ako odkaz.

P A T E N T O V É N Á R O K Y

1. Kombinovaný prostriedok, **vyznačujúci sa tým, že** obsahuje ako účinné zložky v zmesi alebo oddelene balené:
 - a) propionyl-L-karnitín alebo jeho farmaceuticky prijateľnú soľ, a
 - b) aminokyselinu vybranú zo skupiny obsahujúcej glycín, alanín, arginín a serín alebo ich farmaceuticky prijateľné soli alebo ich zmes.
2. Prostriedok podľa nároku 1, **vyznačujúci sa tým, že** zložka a) ďalej obsahuje aspoň "karnitín" vybraný zo skupiny pozostávajúcej z L-karnitínu, acetyl-L-karnitínu, valeryl-L-karnitínu, izovaleryl-L-karnitínu a butyryl-L-karnitínu alebo ich farmaceuticky prijateľných solí alebo ich zmesi.
3. Prostriedok podľa nároku 1 alebo 2, **vyznačujúci sa tým, že** hmotnostný pomer a):b) je v rozsahu 10:1 až 1:10.
4. Prostriedok podľa nároku 1 alebo 2, **vyznačujúci sa tým, že** hmotnostný pomer a):b) je v rozsahu 5:1 až 1:5.
5. Prostriedok podľa ktoréhokoľvek z predchádzajúcich nárokov, **vyznačujúci sa tým, že** farmakologicky prijateľná soľ je vybraná zo skupiny pozostávajúcej z chloridu, bromidu, jodidu, aspartátu, kyslého aspartátu, citranu, kyslého citranu, vínanu, fosforečnanu, kyslého fosforečnanu, fumarátu, kyslého fumarátu, glycerofosforečnanu, glukózfosfátu, mliečnanu, maleátu, kyslého maleátu, mukátu, orotátu, šťavelanu, kyslého šťavelanu, síranu, kyslého síranu, trichlóracetátu, trifluóracetátu a metánsulfonátu.
6. Prostriedok podľa ktoréhokoľvek z predchádzajúcich nárokov, **vyznačujúci sa tým, že** ďalej obsahuje vitamíny, koenzýmy, minerálne látky, aminokyseliny a antioxidanty.
7. Prostriedok podľa ktoréhokoľvek z predchádzajúcich nárokov, **vyznačujúci sa tým, že** je orálne podávateľný vo forme potravinového doplnku.

8. Prostriedok podľa ktoréhokolvek z predchádzajúcich nárokov, **vyznačujúci sa tým, že** je orálne, parenterálne, rektálne, sublinguálne alebo transdermálne podávateľný vo forme liečiva.
9. Potravinový doplnok podľa nároku 7 na prevenciu bunkových alebo tkanivových zmien exogénneho, toxického alebo metabolického pôvodu a znižujúci toxické účinky imunosupresív.
10. Liečivo podľa nároku 8 na liečenie bunkových a tkanivových zmien exogénneho, toxického alebo metabolického pôvodu a znižujúce toxické účinky imunosupresív.
11. Potravinový doplnok alebo liečivo podľa nároku 9 alebo 10 na prevenciu, prípadne liečenie vaskulotoxických a/alebo nefrotoxických účinkov imunosupresív vybraných zo skupiny pozostávajúcej z cyklosporínu A, takrolimu, rapamycínu a deoxyspargualínu.
12. Potravinový doplnok podľa nároku 9 vyrobený v tuhej, polotuhej alebo tekutej forme.
13. Liečivo podľa nároku 10, vyrobené v tuhej, polotuhej alebo tekutej forme.
14. Potravinový doplnok podľa nároku 12 vo forme tabletiiek, pastiliek, piluliek, kapsúl, granulátov alebo sirupov.
15. Liečivo podľa nároku 13 vo forme tabletiiek, pastiliek, piluliek, kapsúl, granulátov, sirupov, ampuliek alebo kvapiek.
16. Spôsob prevencie alebo liečenia nefrotoxických, vaskulotoxických alebo vo všeobecnosti cytotoxických lézií spôsobených použitím imunosupresív, najmä cyklosporínom A, takrolímom, rapamycínom a deoxyspargualínom, ktorý zahŕňa podávanie jedincovi, ktorý to potrebuje kombinovaného prostriedku obsahujúceho nasledujúce zložky:
 - a) propionyl-L-karnitín alebo jeho farmakologicky prijateľnú soľ, a

- b) aminokyselinu vybranú zo skupiny obsahujúcej glycín, alanín, arginín a serín alebo ich farmaceuticky prijateľné soli alebo ich zmes.