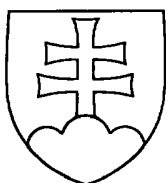


SLOVENSKÁ REPUBLIKA

(19) SK



ÚRAD
PRIEMYSELNÉHO
VLASTNÍCTVA
SLOVENSKEJ REPUBLIKY

ZVEREJNENÁ PRIHLÁŠKA VYNÁLEZU

- (22) Dátum podania prihlášky: 5. 11. 1999
(31) Číslo prioritnej prihlášky: RM98A000706
(32) Dátum podania prioritnej prihlášky: 13. 11. 1998
(33) Krajina alebo regionálna organizácia priority: IT
(40) Dátum zverejnenia prihlášky: 8. 10. 2001
Vestník ÚPV SR č : 10/2001
(62) Číslo pôvodnej prihlášky v prípade vylúčenej prihlášky:
(86) Číslo podania medzinárodnej prihlášky podľa PCT: PCT/IT99/00351
(87) Číslo zverejnenia medzinárodnej prihlášky podľa PCT: WO00/28986

(11), (21) Číslo dokumentu:

616-2001

(13) Druh dokumentu: A3

(51) Int. Cl.7 :

A61K 31/22,
A61K 31/205,
A61K 35/78,
A23L 1/302,
A23L 1/30,
A23L 1/304

- (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: Antioxidačný prostriedok s obsahom propionyl-L-karnitínu a flavonoidu proti trombóze a ateroskleróze

- (57) Anotácia:
Prostriedok obsahuje propionyl-L-karnitín a flavonoid, typicky kvercetín alebo jeho 3-rutinozid, rutin, na prevenciu a/alebo terapeutické ošetrenie rôznych zmien a patologických stavov vyvolaných voľnými radikálmi a trombotickými alebo aterosklerotickými abnormalitami, ktorý môže byť vo forme výživového doplnku, dietetickej podpory alebo účinného liečiva.

SK 616-2001 A3



Antioxidačný prostriedok s obsahom propionyl-L-karnitínu a flavonoidu proti trombóze a ateroskleróze

Oblasť techniky

Vynález sa týka prostriedku na prevenciu a/alebo liečenie trombotických alebo aterosklerotických abnormalít, alergických zápalových reakcií, chorôb spôsobených uvoľňovaním voľných radikálov a zvýšeným zhlukovaním trombocytov.

Preto prostriedok môže mať formu a pôsobiť ako výživový doplnok alebo účinné liečivo v závislosti na tom, či ide o podporné alebo preventívne pôsobenie alebo o terapeutické pôsobenie, ktoré má prostriedok uskutočňovať vo vzťahu k jednotlivcom, ktorí ho budú používať.

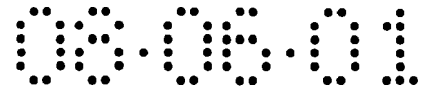
Bližšie sa vynález týka prostriedku na orálne, parenterálne, rektálne, kutánne alebo transdermálne podávanie, ktorý v kombinácii obsahuje:

- a) propionyl-L-karnitín alebo jeho farmaceuticky prijateľnú soľ, možnú kombináciu s iným "karnitínom", kde pod pojmom "karnitín" je zahrnutý L-karnitín alebo alkanoyl-L-karnitín vybraný zo skupiny obsahujúcej acetyl-L-karnitín, valeryl-L-karnitín a izovaleryl-L-karnitín alebo ich farmaceuticky prijateľné soli; a
- b) flavonoid, výhodne vybraný so skupiny obsahujúcej kvercetín, rutín, myricetín, myricitrín alebo ich zmes alebo extrakty prírodných rastlinných produktov s obsahom takých flavonoidov.

Doterajší stav techniky

Kvôli stručnosti a jednoduchosti opisu sa nižšie uvedené skutočnosti budú vzťahovať iba ku kvercetínu ako príkladu flavonoidu, pričom sa rozumie, že opis sa rovnocenne týka tiež iných flavonoidov uvedených v tomto vynáleze.

Kvercetín je prirodne sa vyskytujúci produkt patriaci do skupiny polyfenolových flavonoidov a je prítomný v mnohých



rastlinách a rastlinných potravinách ako sú cesnak, hrozno a víno, lieskové orechy a čajové lístky.

Kvercetín je najčastejšie prítomný vo forme konjugátu s glukózou ako glukozid alebo ako 3-rutinozid (rutín), pričom tieto formy sú schopné upraviť jeho črevnú absorpciu pri trávení do tela s potravou. Jablká obsahujú rôzne kvercetínové glukozidy, ktoré zahŕňajú galaktozidy, xylozidy, arabinozidy, ramnozidy a glykozidy. Čajové lístky obsahujú najmä kvercetínové rutinozidy, zatiaľ čo kvercetínové deriváty obsiahnuté v cesnaku sú najmä glykozidy.

Na druhej strane v hrozne a víne sa kvercetín objavuje ako glykozid a aj ako aglykón.

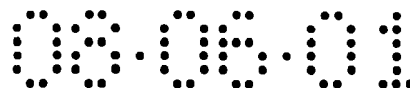
Kvercetín patrí k skupine flavonoidov, ktoré boli v nedávnych epidemiologických štúdiách uznané ako jeden z dietetických činiteľov, ktoré sú hlavne zodpovedné za zníženú úmrtnosť na kardiovaskulárne príhody v populácii so stredomorskou stravou a so stravou, ktorá je bohatá na zeleninu a rastlinné zložky a nápoje ako je víno a čaj.

Štúdie, ktoré analyzovali jav "francúzskeho paradoxu", t.j. nízkej úmrtnosti na kardiovaskulárne príhody v populácii s vysoko kalorickou stravou bohatou na proteíny a tuky, zistili, že olivový olej a ešte viac červené víno sú ako potravinové faktory schopné odstrániť tento zjavný protiklad. Skutočne červené víno je bohaté na polyfenoly, ktoré sú schopné podstatnej antioxidantnej činnosti, najmä sa to týka kvercetínu, myricetínu, resveratrolu a katechínov.

Pretože oxidácia LDL hrá významnú úlohu v patogenéze aterosklerózy, uznané antiaterogénne a vaskulárne ochranné účinky červeného vína sa prisúdili prítomnosti týchto polyfenolov.

Najmä kvercetín ukázal, že inhibuje nielen oxidáciu LDL, ale aj zhlukovanie LDL, čo predstavuje dodatočnú modifikáciu lipoproteínov.

Nedávno sa zistilo, že extenzívna oxidácia LDL vedie k ich zhlukovaniu a že obidve tieto modifikované formy LDL sú prítomné v aterosklerotických léziách.



Antioxidačný účinok kvercetínu a jeho ochranná aktivita proti produkcii voľných radikálov sa tiež potvrdila testami zameranými na Fe^{2+} závislú lipoperoxidáciu a na mikrozónoch pečene potkanov vystavených CCl_4 .

Iným významným účinkom kvercetínu, ktorým sa môže vysvetliť jeho kardio ochranná účinnosť, je jeho schopnosť ovplyvniť zhlukovanie trombocytov. Skutočne je kvercetín schopný inhibovať zhlukovanie trombocytov, ktoré je vyvolané trombínom alebo ADP ako aj je schopný inhibovať syntézu tromboxánu a syntézu eikozanoidov ako je 12-HETE.

Inhibičný účinok na zhlukovanie trombocytov a tiež na cyklickú-AMP fosfodiesterázu môže byť zapríčinený inhibíciou vnútrobunkového prísunu iónov vápnika.

Testy na vazorelaxačnú činnosť kvercetínu, ktorá sa merala na izolovanej aorte, tiež demonštrovali jeho schopnosť pôsobiť ako vazodilatátor pomocou zvýšenej syntézy oxidu dusičného.

Na vytvorenie úplného farmakologického profilu kvercetínu, je tiež potrebné pripomenúť jeho inhibičné pôsobenie na lipoperoxidázu a cyklooxygenázu a ich následné alergické a zápalové reakcie, ako aj jeho schopnosť potencionovať prostacyklín s následnými cytoprotektívnymi a protizápalovými účinkami.

Inou významnou vlastnosťou kvercetínu je, že je selektívny inhibítor tyrozínovej proteínovej kinázy a aktivácie jadrového transdukčného faktora NKF-IKB a teda touto cestou inhibuje tvorbu prostaglandínov a cytokínov ako aj rast nádorov.

Mnohé výskumné štúdie naozaj indikujú, že kvercetín je schopný inhibovať rast leukemických buniek a rozvoj pľúcnych a prsníkových nádorov.

Ukázalo sa, že kvercetín je skutočne možným inhibítorom PI-kinázy (1-fosfatidylinozitol-4-kinázy) a PIP-kinázy (fosfatidylinozitol-4-fosforečnan-5-kinázy) s následným znížením druhého transdukčného nositeľa signálu predstavovaného IP_3 (inozitol-1,4,5-trifosforečnan) a jeho schopnosť inhibovať rast nádorov sa vysvetľuje týmto mechanizmom. Navyše jeho schopnosť inhibovať estrónsulfatázu môže byť tiež ďalším faktorom, ktorým



sa vysvetľuje jeho schopnosť brzdiť rast nádorov závislých na estrogéne.

L-karnitín a jeho alkanoylové deriváty tiež hrajú významnú biologickú úlohu v oblasti výživy ako aj pri liečení.

Nedostatok L-karnitínu v potrave môže v niektorých prípadoch spomaliť rast u detí, ktorý sa môže obnoviť na normálny podávaním L-karnitínu.

Nedostatok L-karnitínu v tele môže viesť ku klinickým príznakom systemického typu alebo príznakom obmedzeným na myokardiálny systém alebo systém kostrových svalov. Zo všetkých telových tkanív, majú svaly a srdce najvyššie koncentrácie L-karnitínu, ktoré majú značný fyziologický význam, ak sa uváži, že srdce silno závisí kvôli svojim energetickým požiadavkám na beta-oxidácii mastných kyselín, teda na procese, ktorý sa vzťahuje k prítomnosti L-karnitínu. Navyše k jeho úlohe nosiča mastných kyselín s dlhým reťazcom cez mitochondriálnu membránu, L-karnitín tiež hrá významnú úlohu v blokovaní metabolitov acyl-CoA s dlhým reťazcom, ktorý sa môže hromadiť počas stavov tkanivovej ischémie a poškodiť tak sarkolemu vo svaloch. Je tiež veľmi dobre známe, že nadbytok mastných kyselín počas reperfúzie môže vyvolávať myokardiálne ischemické poškodenie.

L-karnitín a jeho alkanoylové deriváty, navyše k hlavnej úlohe pri beta-oxidácii tukov a energetickej produkcii ATP, je tiež schopný pôsobiť na produkciu energie pri využívaní glukózy a tiež pri využívaní aminokyselín s rozvetveným reťazcom.

Pri vysvetľovaní celkového farmakologického a terapeutického profilu "karnitínov" sa tiež musia brať do úvahy nielen ich energetické vlastnosti ale tiež údaje poukazujúce na ich účinné antioxidantné pôsobenie, ako sa demonštruje ich ochranný účinok proti lipoperoxidácii fosfolipidových bunkových membrán ako aj proti oxidačnému poškodeniu vyvolanému na myokardiálnej alebo endoteliálnej bunkovej úrovni.

Podstata vynálezu

Teraz sa s prekvapením zistilo, že prostriedok s obsahom nasledovnej kombinácie jeho charakteristických zložiek:



- a) propionyl-L-karnitínu alebo jeho farmaceuticky prijateľnej soli, a
- b) flavonoidu vybraného zo skupiny pozostávajúcej z kvercetínu, rutínu, myricetínu, myricitrínu alebo ich zmesi je extrémne účinný na prevenciu a/alebo na liečenie poškodenia vyvolaného prítomnosťou voľných radikálov a zvýšeným zhlukovaním trombocytov, ako aj trombotických alebo aterosklerotických abnormalít a alergických zápalových reakcií, ako výsledok synergického účinku spôsobeného jeho zložkami.

Tiež sa zistilo, že výhodne zložka a) môže ďalej obsahovať "karnitín" vybraný zo skupiny pozostávajúcej z L-karnitínu, acetyl-L-karnitínu, valeryl-L-karnitínu a izovaleryl-L-karnitínu alebo jeho farmakologicky prijateľnej soli a zložka b) môže pozostávať z rastlinného extraktu alebo rastlinných potravín, ktoré ho obsahujú.

Hmotnostný pomer (a):(b) je v rozsahu od 1:0,1 do 1:10.

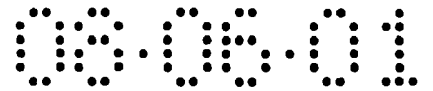
Synergický účinok vyššie uvedených zložiek a) a b) sa potvrdil rôznymi farmakologickými testami, z ktorých sú niektoré opísané ďalej.

Toxikológia

Je veľmi dobre známe, že L-karnitín a jeho deriváty sú charakterizované veľmi nízkou toxicitou a vynikajúcou znášateľnosťou. Kvercetín tiež ako ostatné prírodne sa vyskytujúce polyfenoly vykazuje veľmi priaznivú toxicitu a tolerančné charakteristiky.

Testy, ktoré sa uskutočnili s kombináciami rôznych "karnitínov" s kvercetínom, potvrdili uvedenú dobrú toxicitu a tolerančné charakteristiky týchto zlúčenín.

V testoch, ktoré sa uskutočnili na potkanoch, sa dokázalo možné orálne podávanie v jednotlivých podaniach až 4 g/kg propionyl-L-karnitínu alebo toho istého množstva kombinácie acetyl-L-karnitínu, propionyl-L-karnitínu a izovaleryl-L-karnitínu v hmotnostnom pomere 1:1:1 bez nejakých pozorovaných známk toxicity. Podobne sa nepozorovali žiadne známky toxicity pri podávaní dávky 1 g/kg kvercetínu.



Podobné priaznivé výsledky sa dosiahli pri podávaní kombinácie propionyl-L-karnitínu alebo zmesi karnitínov a kvercetínu v tých istých dávkach ako je uvedené vyššie. Aj predĺžené podávanie 1 g/kg propionyl-L-karnitínu alebo toho istého množstva zmesi karnitínov v kombinácii so 100 mg/kg kvercetínu potkanom počas 30 dní postupne s potravou bolo tiež dobre tolerované a viedlo k nedetegovateľným toxickým abnormalitám u takto ošetrovaných zvierat.

Počítanie krvných buniek a testy rôznych biologických parametrov (glukóзовé sérum, BUN, cholesterol, triglyceridy) nepreukázali žiadne zaznamenateľné abnormality v porovnaní s kontrolnými zvieratami a histologické skúšky, ktoré sa uskutočnili na hlavných orgánoch (pečeň, obličky, srdce, pľúca, mozog), tiež neboli úspešné pri zistení nejakých patologických abnormalít, čo potvrdilo nízku toxicitu a dobrú znášateľnosť novej kombinácie skúšanej v týchto testoch.

Testy týkajúce sa zhlukovania trombocytov

Na tieto testy sa odobrala krv zdravým dobrovoľníkom.

Krvné vzorky sa spracovali s citrátom sodným a centrifugovali sa 8 minút pri 100 rpm. Množstvo trombocytov sa spočítalo a stanovila sa pevná hranica 300000 trombocytov/ml dodaním plazmy s nízkym množstvom trombocytov tam, kde to bolo potrebné.

Zhlukovanie trombocytov sa dosiahlo s použitím kolagénu (2,5 µg/ml, 5 µg/ml) ako zhlukujúceho činidla a stanovilo sa fotometricky podľa metódy opísanej Bornom (Born G.V.R., Nature, 194, 927, 1962).

Zhlukovanie trombocytov sa meralo v základných podmienkach a po 10 minútach inkubácie s kvercetínom alebo propionyl L-karnitínom alebo s kombináciou kvercetínu a L-karnitínu v tých istých množstvách.

Dávky propionyl-L-karnitínu boli 10 µg a 20 µg/ml, zatiaľ čo dávky kvercetínu boli 0,1 µg a 0,25 µg/ml. Zatiaľ čo propionyl-L-karnitín nepreukázal schopnosť modifikovať zhlukovanie trombocytov vyvolané kolagénom, kvercetín v použitých dávkach (0,25 µg) ho znížil o 50 %, ale dosiahla sa



100 % inhibícia, keď sa kvercetín skombinoval s propionyl-L-karnitínom, čo demonštruje synergický účinok, ktorý sú propionyl-L-karnitín a kvercetín schopní vyvolať, keď sa použijú v kombinácii.

Testy zamerané na antiaterosklerotický účinok

V týchto testoch sa u králikov experimentálne vyvolala ateroskleróza podávaním 0,5 % hmotn. cholesterolu spolu so štandardnou potravou. V týchto testoch sa použili novozélandské králiky s priemernou telesnou hmotnosťou 2,8 kg, ktoré spolu s potravou obohatenou o cholesterol prijímali 400 mg/kg propionyl-L-karnitínu, alebo 400 mg/kg zmesi karnitínov (propionyl-L-karnitín, acetyl-L-karnitín a izovaleryl-L-karnitín v hmotnostnom pomere 1:1:1) alebo 50 mg/kg kvercetínu alebo rôznych kombinácií týchto produktov.

Po tridsiatich dňoch ošetrovania sa z hlavnej tepny ucha každého zvieraťa odobrala krv a použila sa na stanovenie prítomných lipoproteínov podľa metódy opísanej Hatchom (Hatch F. T., Advan. Lipid. Res., 6, 1, 1968).

Z každého zvieraťa sa potom odobrala pečeň a použila sa na stanovenie celkového cholesterolu a triglyceridov podľa metódy opísanej Dehoffom (Dehoff J.L., Clin. Chem., 24, 433, 1978) a Levym (Levy A., Advances in Automated Analysis, 497 - Thurman - Miami, 1972). Aterosklerotické lézie na hladine srdca a aorty sa stanovili podľa Klurfieldovej metódy (Klurfield D.M., J. Med., 10, 35, 1979), ohodnotili sa od I do IV podľa zisteného stupňa poškodenia.

Výsledky týchto testov ukázali, že propionyl-L-karnitín a zmes karnitínov sú schopné znížiť biochemické a histologické parametre experimentálne vyvolanej aterosklerózy u zajacov.

Kvercetín tiež vykazuje dobrú inhibičnú aktivitu. Najvyšší stupeň ochranného účinku, sa však dosiahol pri kombinovanom podávaní karnitínu a kvercetínu. V tomto prípade sa naozaj nevyskytli aterosklerotické lézie alebo boli len minimálne detegovateľné.

Tieto testy tiež demonštrujú synergický účinok, ktorý sa môže dosiahnuť kombináciou karnitínov a najmä propionyl-L-karnitínu, s kvercetínom.

Tabuľka 1

Koncentrácie lipoproteínu v plazme u hypercholesterolemických králikov

	VLDL (mg/dl)	LDL (mg/dl)	HDL (mg/dl)
Hypercholesterolemické kontroly	1,220 ± 33,2	468 ± 22,8	25,2 ± 4,1
Propionyl-L-karnitín (400 mg/kg)	855 ± 32,5	380 ± 21,5	26,4 ± 3,9
Zmes karnitínov (400 mg/kg)	910 ± 41,8	345 ± 20,8	29,5 ± 4,4
Kvercetín (50 mg/kg)	816 ± 37,5	298 ± 30,1	28,6 ± 3,8
Propionyl L-karnitín (400 mg/kg) + kvercetín (50 mg/kg)	318 ± 15,6	175 ± 20,2	30,8 ± 2,8
Zmes karnitínov (400 mg/kg) + kvercetín (50 mg/kg)	378 ± 20,6	111 ± 10,2	31,1 ± 3,1

Tabuľka 2

Pečeňové koncentrácie celkového cholesterolu a triglyceridov u hypercholesterolemických králikov

	Celkový cholesterol (100 mg/kg)	Triglyceridy (mg/g)
Hypercholesterolemické kontroly	1,915 ± 220	190 ± 16,3
Propionyl-L-karnitín (400 mg/kg)	1,470 ± 310	165 ± 14,5
Zmes karnitínov (400 mg/kg)	1,495 ± 355	145 ± 15,9
Kvercetín (50 mg/kg)	1,320 ± 230	130 ± 14,5
Propionyl L-karnitín (400 mg/kg) + kvercetín (50 mg/kg)	720 ± 65	105 ± 9,62
Zmes karnitínov (400 mg/kg) + kvercetín (50 mg/kg)	795 ± 72	115 ± 11,2

Testy zamerané na protizápalovú účinnosť

Pri stanovovaní protizápalovej účinnosti sa vyhodnocoval inhibičný účinok kombinácie propionyl-L-karnitínu alebo zmesi

karnitínov s kvercetínom na edém vyvolaný v labke potkanov subplantárnou injekciou karagenínu.

Do subplantárnej zóny potkanej labky sa pichlo 0,1 cc z 1 % karagenínového roztoku (Sigma, St. Louis, USA). Objem edému labky sa meral pomocou ortuťového pletysmografu v intervaloch jednej hodiny počas štvorhodinovej periódy, počom nasledovala injekcia karagenínu. Jednu hodinu pred injekciou karagenínu zvieratá prijali orálne podanie buď propionyl-L-karnitínu (300 mg/kg a 150 mg/kg) alebo zmesi karnitínov (acetyl-L-karnitín, propionyl-L-karnitín, izovaleryl-L-karnitín; 300 mg /kg a 150 mg/kg) alebo kvercetínu (100 mg/kg a 50 mg/kg) alebo rôznych kombinácií týchto zlúčenín. Výsledky týchto testov ukazujú, že zatiaľ čo propionyl-L-karnitín má mierny protiedémový účinok, podobne ako má kvercetín, ale keď sa propionyl-L-karnitín alebo zmes karnitínov kombinuje s kvercetínom nastáva veľmi významný protizápalový účinok, čo v tomto prípade tiež demonštruje, že sa dosiahol synergický účinok kvercetínu a karnitínov.



Tabuľka 3

Testy zamerané na protizápalovú účinnosť

Ošetrovanie	mg/kg	% zmenšenia edému vyvolaného karagenínom po			
		1	2	3	4 h
Propionyl L-karnitín	150	---	---	---	---
Propionyl L-karnitín	300	12 ± 0,1	10,2 ± 0,2	6 ± 0,5	---
Zmes karnitínov	150	---	---	---	---
Zmes karnitínov	300	---	12 ± 0,3	5 ± 0,7	---
Kvercetín	50	8 ± 0,6	10 ± 0,2	---	---
Kvercetín	100	18 ± 1,2	22 ± 2,5	20 ± 1,9	18 ± 1,5
Propionyl L-karnitín + kvercetín	150 + 50	22 ± 2,4	26 ± 3,1	25 ± 2,5	20 ± 3,9
Zmes karnitínov + kvercetín	150 + 50	20 ± 3,1	25 ± 2,9	20 ± 2,5	18 ± 3,1
Propionyl L-karnitín + kvercetín	300 + 100	36 ± 4,2	39 ± 4,2	34 ± 3,8	30 ± 2,9
Zmes karnitínov + kvercetín	300 + 100	37 ± 3,9	35 ± 4,7	35 ± 4,1	32 ± 3,9

Testy zamerané na anafylaktický šok

Tieto testy sa uskutočnili s použitím samčích bielych morčiat s priemernou hmotnosťou 300 g; zvieratá prijali intraperitoneálne injekcie 1 cc konského séra zriedeného 1:10.

Po 25 dňoch intravenózna injekcia 1 cc konského séra spustila anafylaktický šok s následným bronchospazmom a smrťou zvierat. Päť dní pred injekciou spúšťajúcou šok sa senzitivované zvieratá orálne ošetrili s buď propionyl-L-karnitínom (300 mg/kg) alebo so zmesou karnitínov (300 mg/kg) alebo s kvercetínom (50 mg/kg) alebo s rôznymi kombináciami týchto zlúčenín.

Zistilo sa, že podanie kombinácie propionyl-L-karnitínu a kvercetínu alebo kombinácie zmesi karnitínov a kvercetínu je schopné ochrániť viac ako polovicu ošetrovaných zvierat pred smrťou na anafylaktický šok, zatiaľ čo nebol pozorovaný žiadny ochranný účinok pri podaní buď propionyl-L-karnitínu alebo



kvercetínu samotných, čo demonštruje, že v týchto testoch bol významný synergický účinok medzi karnitínmi a kvercetínom.

Tabuľka 4

Ochrana pred anafylaktickým šokom

Ošetrovanie	Prežitie/ošetrované zvieratá
Propionyl-L-karnitín (300 mg/kg)	2/10
Zmes karnitínov (300 mg/kg)	1/10
Kvercetín (50 mg/kg)	3/10
Propionyl-L-karnitín (300 mg/kg) + kvercetín (50 mg/kg)	6/10
Zmes karnitínov (300 mg/kg) + kvercetín (50 mg/kg)	5/10

Testy zamerané na leukopéniu vyvolanú mitomycínom C

Vyjadrenie imunostimulačného účinku kombinácie propionyl-L-karnitínu alebo zmesi karnitínov s kvercetínom sa určilo na toxickej a imunosupresívnej aktivite vyvolanej mitomycínom C.

Mytomicín C (50 µg/myš) sa pichal intraperitoneálne myšiam každý deň počas piatich po sebe idúcich dní, čo vyvolalo silnú leukopéniu, ktorá sa progresívne zhoršovala k smrti zvierat, ktorá nastala približne po 12 dňoch.

Orálne podanie propionyl-L-karnitínu (300 mg/kg) alebo zmesi karnitínov (300 mg/kg) alebo kvercetínu (100 mg/kg) alebo týchto látok v kombinácii, s prvým dňom podávania mitomycínu C po piaty deň, inhibuje úbytok leukocytov a predlžuje čas prežitia takto ošetrovaných zvierat.

Pri podaní samotného propionyl-L-karnitínu, zmesi karnitínov alebo kvercetínu sa dosiahol mierny ochranný účinok, ale stal sa veľmi významným pri podaní propionyl-L-karnitínu alebo zmesi karnitínov s kvercetínom. Výsledky týchto testov znovu demonštrujú ochranný synergický účinok propionyl-L-karnitínu s kvercetínom v tomto prípade proti imunosupresívnemu a toxickému pôsobeniu mitomycínu C.

Tabuľka 5

Účinok na leukopéniu a čas prežitia myši ošetrených s mytocínom C

Ošetrovanie	Množstvo leukocytov po (dňoch)			% prežitých myši po (dňoch)		
	5	10	12	5	10	12
Mytocín C	5,800 ± 250	3,200 ± 310	1,200 ± 220	60	35	20
Propionyl L-karnitín	6,000 ± 310	5,400 ± 280	2,100 ± 125	60	45	30
Zmes karnitínov	6,200 ± 405	4,300 ± 340	2,200 ± 270	70	35	30
Kvercetín	5,600 ± 480	4,800 ± 410	2,800 ± 310	70	30	30
Propionyl L-karnitín + kvercetín	7,100 ± 410	6,200 ± 370	6,100 ± 380	90	75	65
Zmes karnitínov + kvercetín	6,800 ± 510	6,000 ± 420	5,800 ± 480	80	80	60

Príklady uskutočnenia vynálezu

Ďalej budú uvedené ilustratívne neobmedzujúce príklady prostriedkov podľa vynálezu.

- 1) Propionyl-L-karnitín 500 mg
Kvercetín 250 mg
- 2) Zmes karnitínov 375 mg
(propionyl-L-karnitín 125 mg,
acetyl-L-karnitín 125 mg,
izovaleryl-L-karnitín 125 mg)
Kvercetín 125 mg
- 3) Propionyl-L-karnitín 250 mg
Kvercetín 125 mg
- 4) Zmes karnitínov 225 mg
(propionyl-L-karnitín 75 mg,
acetyl-L-karnitín 75 mg,
izovaleryl-L-karnitín 75 mg)
Kvercetín 125 mg

5) Propionyl-L-karnitín	125 mg
Kvercetín	125 mg
Citroflavonoidy	50 mg
Vitamín C	100 mg
Rutín	20 mg
CoQ ₁₀	10 mg
Vitamín E	5 mg
β-karotén	5 mg
Glycinát mangánatý	5 mg
Glycinát zinočnatý	5 mg
Glycinát horečnatý	20 mg
Selenometionín	50 µg
6) Zmes karnitínov	300 mg
(propionyl-L-karnitín 100 mg, acetyl-L-karnitín 100 mg, izovaleryl-L-karnitín 100 mg)	
Kvercetín	150 mg
Citroflavonoidy	50 mg
Vitamín C	100 mg
Rutín	20 mg
CoQ ₁₀	10 mg
Vitamín E	5 mg
β-karotén	5 mg
Glycinát mangánatý	5 mg
Glycinát zinočnatý	5 mg
Glycinát horečnatý	20 mg
Selenometionín	50 µg

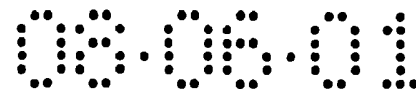
Farmakologicky prijateľná soľ L-karnitínu alebo alkanoyl-L-karnitínu je hocijaká soľ týchto účinných zložiek s



kyselinou, ktorá neposkytuje neželané toxické alebo vedľajšie účinky. Tieto kyseliny sú dobre známe farmaceutickým odborníkom.

Neobmedzujúce príklady vhodných solí sú nasledujúce: chlorid, bromid, jodid, aspartát, kyslý aspartát, citran, kyslý citran, vlnan, fosforečnan, kyslý fosforečnan, fumarát, kyslý fumarát, glycerofosforečnan, glukózfosforečnan, mliečnan, maleát, kyslý maleát, orotát, štavelan, kyslý štavelan, síran, kyslý síran, trichlóroctan, trifluóroctan a metánsulfonát.

Zoznam farmakologicky prijateľných solí povolených FDA je uvedený v Int. J. of Pharm. 33, (1986), 201-217; táto publikácia je tu zaradená 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**
 - a) propionyl-L-karnitín alebo jeho farmakologicky prijateľnú soľ; a
 - b) flavonoid.
2. Prostriedok podľa nároku 1, **vyznačujúci sa tým, že zložka a) ďalej obsahuje "karnitín" vybraný zo skupiny obsahujúcej L-karnitín, acetyl-L-karnitín, valeryl-L-karnitín, izovaleryl-L-karnitín alebo ich farmakologicky prijateľné soli alebo ich zmesi.**
3. Prostriedok podľa nároku 1 alebo 2, **vyznačujúci sa tým, že flavonoid je vybraný zo skupiny obsahujúcej kvercetín, rutín, myricetín a myricitrín.**
4. Prostriedok podľa nárokov 1 až 3, **vyznačujúci sa tým, že hmotnostný pomer a):b) je od 1:0,1 až 1:10.**
5. Prostriedok podľa niektorého z predchádzajúcich nárokov, **vyznačujúci sa tým, že zložka b) je vo forme rastlinných extraktov, ktoré obsahujú samotnú zložku.**
6. Prostriedok podľa niektorého z predchádzajúcich nárokov, **vyznačujúci sa tým, že farmakologicky prijateľná soľ L-karnitínu alebo alkanoyl-L-karnitínu je vybraná zo skupiny obsahujúcej chlorid, bromid, jodid, aspartát, kyselý aspartát, citran, kyselý citran, vínan, fosforečnan, kyselý fosforečnan, fumarát, kyselý fumarát, glycerofosforečnan, glukózfosforečnan, mliečnan, maleát, kyselý maleát, orotát, šťavelan, kyselý šťavelan, síran, kyselý síran, trichlóroctan, trifluóroctan a metánsulfonát.**
7. Prostriedok podľa niektorého z predchádzajúcich nárokov, **vyznačujúci sa tým, že ďalej obsahuje vitamíny, koenzýmy, minerálne zložky a antioxidanty.**
8. Prostriedok podľa niektorého z predchádzajúcich nárokov, **vyznačujúci sa tým, že je orálne podateľný vo forme výživového doplnku.**



9. Prostriedok podľa niektorého z predchádzajúcich nárokov, **vyznačujúci sa tým, že je podateľný orálne, parenterálne, rektálne, kutánne, cez oko alebo transdermálne vo forme liečiva.**

10. Výživový doplnok podľa nároku 8, **vyznačujúci sa tým, že sa používa na prevenciu ochorení zapríčinených prítomnosťou voľných radikálov a zvýšeným zhlukovaním trombocytov, trombotickými alebo aterosklerotickými abnormalitami, alergickými zápalovými reakciami.**

11. Liečivo podľa nároku 9, **vyznačujúce sa tým, že sa používa na liečenie ochorení zapríčinených prítomnosťou voľných radikálov a zvýšeným zhlukovaním trombocytov, trombotickými alebo aterosklerotickými abnormalitami, alergickými zápalovými reakciami.**

12. Výživový doplnok podľa nároku 10, **vyznačujúci sa tým, že je v tuhej, polotuhej alebo kvapalnej forme.**

13. Liečivo podľa nároku 11, **vyznačujúce sa tým, že je v tuhej, polotuhej alebo kvapalnej forme.**

14. Výživový doplnok podľa nároku 12, **vyznačujúci sa tým, že je vo forme tabliet, pastiliek, piluliek, kapsúl, granulátov alebo sirupov.**

15. Liečivo podľa nároku 13, **vyznačujúce sa tým, že je vo forme tabliet, pastiliek, piluliek, kapsúl, granulátov, sirupov, vialiek alebo kvapiek.**

16. Prostriedok, výživový doplnok alebo liečivo podľa niektorého z predchádzajúcich nárokov, **vyznačujúci sa tým, že v jednotkovej dávkovej forme obsahuje:**

Propionyl-L-karnitín	500 mg
Kvercetín	250 mg.

17. Prostriedok, výživový doplnok alebo liečivo podľa niektorého z nárokov 1 až 15, **vyznačujúci sa tým, že v jednotkovej dávkovej forme obsahuje:**

Zmes karnitínov	375 mg
-----------------	--------

(propionyl-L-karnitín 125 mg,



acetyl-L-karnitín 125 mg,
izovaleryl-L-karnitín 125 mg)

Kvercetín 125 mg.

18. Prostriedok, výživový plnok alebo liečivo podľa niektorého z nárokov 1 až 15, **vyznačujúci sa tým, že** v jednotkovej dávkovej forme obsahuje:

• Propionyl-L-karnitín 250 mg

• Kvercetín 125 mg.

19. Prostriedok, výživový doplnok alebo liečivo podľa niektorého z nárokov 1 až 15, **vyznačujúci sa tým, že** v jednotkovej dávkovej forme obsahuje:

Zmes karnitínov 225 mg

(propionyl-L-karnitín 75 mg,
acetyl-L-karnitín 75 mg,
izovaleryl-L-karnitín 75 mg)

Kvercetín 125 mg.

20. Prostriedok, výživový doplnok alebo liečivo podľa niektorého z nárokov 1 až 15, **vyznačujúci sa tým, že** v jednotkovej dávkovej forme obsahuje:

Propionyl-L-karnitín 125 mg

Kvercetín 125 mg

Citroflavonoidy 50 mg

Vitamín C 100 mg

• Rutín 20 mg

• CoQ₁₀ 10 mg

Vitamín E 5 mg

β-karotén 5 mg

Glycinát mangánatý 5 mg

Glycinát zinočnatý 5 mg

Glycinát horečnatý 20 mg



Selenometionín 50 µg.

21. Prostriedok, výživový doplnok alebo liečivo podľa niektorého z nárokov 1 až 15, vyznačujúci sa tým, že v jednotkovej dávkovej forme obsahuje:

Zmes karnitínov 300 mg

(propionyl-L-karnitín 100 mg,

acetyl-L-karnitín 100 mg,

izovaleryl-L-karnitín 100 mg)

Kvercetín 150 mg

Citroflavonoidy 50 mg

Vitamín C 100 mg

Rutín 20 mg

CoQ₁₀ 10 mg

Vitamín E 5 mg

β-karotén 5 mg

Glycinát mangánatý 5 mg

Glycinát zinočnatý 5 mg

Glycinát horečnatý 20 mg

Selenometionín 50 µg.