

PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

zveřejněná podle § 31 zákona č. 527/1990 Sb.

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLového
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: 03.10.2001

(32) Datum podání prioritní přihlášky: 03.10.2000

(31) Číslo prioritní přihlášky: 2000/237186

(33) Země priority: US

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: 17.12.2003
(Věstník č. 12/2003)

(86) PCT číslo: PCT/US01/31203

(87) PCT číslo zveřejnění: WO02/028379

(21) Číslo dokumentu:

2003 - 1167

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl. ⁷:

A 61 K 31/00

A 61 P 3/06

A 61 P 9/00

(71) Přihlašovatel:

RATH Matthias, Santa Clara, CA, US;

(72) Původce:

Rath Matthias, Santa Clara, CA, US;

(74) Zástupce:

Čermák Karel Dr., Národní třída 32, Praha 1, 11000;

(54) Název přihlášky vynálezu:

**Prostředky a způsoby pro snižování
plasmatického lipoproteinu(a) a rizika
kardiovaskulárních onemocnění**

(57) Anotace:

Předkládané řešení poskytuje prostředky a způsoby pro snižování plasmatické koncentrace Lp(a) u člověka a prostředky a způsoby pro snižování rizikových faktorů kardiovaskulární onemocnění. Dále se řešení týká terapeutické alternativy k současným farmaceutickým intervencím pro snižování cholesterolu, LDL-cholesterolu, triglyceridů a jiných metabolických rizikových faktorů.

Prostředky a způsoby pro snižování plasmatického lipoproteinu(a) a rizika kardiovaskulárních onemocnění

Předkládaný vynález uplatňuje prioritu z Prozatímní přihlášky pořadové č. 60/237186, podané 3.10.2000, jejíž objevy jsou zde uvedeny jako odkazy.

Oblast techniky

Předkládaný vynález se týká prostředků a způsobů pro snižování plasmatického lipoproteinu u člověka a redukci rizikových faktorů kardiovaskulárních onemocnění.

Dosavadní stav techniky

Kardiovaskulární onemocnění jsou hlavní příčinou úmrtí v industrializovaných zemích. Podle Světové zdravotnické organizace prodělá více než 12 milionů lidí každý rok infarkt myokardu a mrtvici. Kontrolování rizikových faktorů pro kardiovaskulární onemocnění je klíčovým preventivním a terapeutickým cílem v redukci této mortality. Mezi dobře známé rizikové faktory pro kardiovaskulární onemocnění patří zvýšené plasmatické koncentrace cholesterolu (hypercholesterolemie), triglyceridů, homocysteinu a některých lipoproteinů (jako je lipoprotein s nízkou densitou (LDL) a lipoprotein(a) [zde dále označovaný jako "Lp(a)"].

Většina krevních lipidů je transportována v plasmě ve formě navázané na lipoproteinové částice. Lipoproteiny jsou nosiče plasmatického cholesterolu a triglyceridů ve formě cholesterylových esterů s velmi vysokou molekulovou hmotností. Jedná se o komplexy micelární lipid-protein, které obsahují jeden nebo více proteinů asociovaných s polárními lipidy

obklopujícími jádro obsahující cholesterol. Je známo pět hlavních tříd lipoproteinů, podle density: chylomikrony, lipoproteiny s velmi nízkou densitou (VLDL), lipoproteiny se střední densitou (IDL), lipoproteiny s nízkou densitou (LDL) a lipoproteiny s vysokou densitou (HDL).

Kromě těchto pěti hlavních tříd lipoproteinů byl identifikován Lp(a). Struktura Lp(a) je velmi blízce příbuzná LDL v tom, že se skládá z LDL s dalším disulfidovou vazbou navázaným apolipoproteinem(a), označovaným též jako "apo(a)", což je adhesivní protein s vysokou molekulovou hmotností. Apo(a) je potom kovalentně navázán na glykoprotein Apo B 100, též označovaný jako "apolipoprotein B-100", který je integrální součástí LDL. Zatímco Apo B100 umožňuje LDL molekule přenášet hydrofobní cholesterol v plasmě a tkáňových kapalinách, je apo(a) rozpustný ve vodě a neváže lipidy. Hlavním místem syntézy plasmatického apo(a) se zdají být játra. V současnosti není známo, kde je Lp(a) sestavován. Lp(a) cholesterol se zdá být špatnou formou cholesterolu, protože zvýšení Lp(a) je asociované s rozvojem aterosklerosy, ischemické nemoci srdeční, infarktu myokardu a restenozy po balonkové angioplastice.

Struktura Lp(a) vykazuje vysokou homologii s plasminogenem, což představuje vazbu mezi atherogenezí a systémem srážení krve. Předpokládá se, že Lp(a) může inhibovat fibrinolytický systém. Je známo, že se Lp(a) kompetitivně váže na vazebná místa pro plasminogen a snižuje množství plasminu generované tkáňovým aktivátorem plasminogenu. Dále bylo prokázáno, že Lp(a) se může vázat na fibrin a může bránit degradaci existujícího trombu plasminem.

Z různých lipoproteinů je Lp(a) často asociován

s nejvyšším rizikem pro kardiovaskulární onemocnění. Několik faktů týkajících se Lp(a) je zejména významných v souvislosti s předkládaným vynálezem (pro přehled viz: Rath, M. et al., "Detection and Quantification of Lipoprotein(a) in the Arterial Wall of 107 Coronary Bypass Patients," Arteriosclerosis 9: 579-592 (1989), zde uvedeno jako odkaz. Například, Lp(a) se selektivně akumuluje v atherosklerotických placích a přispívá k velikosti plaku, což může vést k infarktu myokardu a mrtvicím; a množství Lp(a) uloženého ve stěně arterie je závislé na plasmatické koncentraci tohoto lipoproteinu. Studie ukázaly, že Lp(a) navázaný na glykosaminoglykan je lépe pohltitelný makrofágy a může být proto považován za činidlo podporující jeho konverzi na pěnovou buňku.

Proto se předpokládá, že Lp(a) má význam při vzniku a zhoršování arteriosklerosy. Pro ischemickou chorobu srdeční, cévní mozkovou příhodu, sklerosu karotid, cerebrovaskulární demenci a diabetés se Lp(a) považuje za škodlivý faktor.

Proto se snižování plasmatických koncentrací Lp(a) stává žádoucím terapeutickým cílem, který může redukovat riziko kardiovaskulárních onemocnění u milionů lidí.

I přes značně rozšířený názor, že individuální plasmatické koncentrace Lp(a) jsou ze značné míry určovány genetickými faktory existují zprávy popisující použití různých sloučenin k ovlivnění těchto plasmatických koncentrací u člověka. Bylo popsáno, že steroidní hormony mohou snižovat plasmatické koncentrace Lp(a). Například bylo prokázáno, že plasmatická koncentrace Lp(a) je ovlivněna podáváním anabolických steroidů, progesteronu a estrogeneru u postmenopausálních žen. Terapie estrogeny u mužů s karcinomem

prostaty snižovala o 50% plasmatický Lp(a). Evropská publikovaná patentová přihláška č. 0 605 193 popisuje použití anti-estrogenních a anti-androgenních činidel ve snižování koncentrace celkového cholesterolu a LDL v séru. U.S. Pat. č. 5668162 popisuje anti-bakteriální a antiseptické sloučeniny, isothiazolony, ve snižování plasmatického Lp(a). U.S. Pat. č. 5607965 popisuje kondenzovaný tanin vyskytující se v rostlinách, známý jako proanthokyanidin, který má aktivitu snižující Lp(a). U.S. Pat. č. 5489611 popisuje organické sloučeniny, retinoidy, ve snižování koncentrace Lp(a). Nicméně, všechny tyto sloučeniny mají významné nežádoucí účinky, pro které je jejich dlouhodobé podání člověku problematické.

U.S. Pat. č. 5627172 popisuje deriváty kreatinu ve snižování koncentrací plasmatického cholesterolu, lipidů nebo lipoproteinů. Nepopisuje však efekty této sloučeniny na plasmatický Lp(a). U.S. Pat. č. 5929091 popisuje způsob pro snižování plasmatického Lp(a) inhibicí mikrosomálního transferu triglyceridů. Všechny uvedené patenty jsou zde uvedeny jako odkazy ve své úplnosti.

Je potřeba bezpečný přípravek, který bude snižovat plasmatickou koncentraci Lp(a). Nyní jsme připravili prostředek obsahující biochemické sloučeniny, které jsou účinné ve snižování plasmatické koncentrace Lp(a) u člověka.

Podstata vynálezu

Předmětem předkládaného vynálezu je farmaceutický prostředek, který může být doporučen jako preventivní a terapeutické činidlo pro účinné, bezpečné a dlouhodobé snižování plasmatického Lp(a).

Jiným předmětem předkládaného vynálezu jsou terapeutické alternativy k současným farmaceutickým intervencím - obvykle spojeným s nežádoucími účinky - pro snižování cholesterolu, LDL-cholesterolu, triglyceridů a/nebo jiných metabolických rizikových faktorů.

Jiným předmětem předkládaného vynálezu je biochemický prostředek pro snižování koncentrace Lp(a), který má významné účinky ve snižování plasmatického Lp(a).

Jiným předmětem předkládaného vynálezu jsou způsoby pro korigování dysfunkce hepatocytárního metabolismu a tím pro snižování plasmatického Lp(a).

Jiným předmětem předkládaného vynálezu jsou způsoby pro korigování dysfunkce hepatocytárního metabolismu a redukování rizikových faktorů primárně produkovaných v játrech, jako je LDL-cholesterol, triglyceridy a homocystein.

Jiným předmětem předkládaného vynálezu jsou terapeutické prostředky pro léčbu lidí, u kterých je Lp(a) asociovaný s nemocemi jako je ischemická choroba srdeční, arteriosklerosa, cerebrovaskulární nemoc a podobně.

Předkládaný vynález poskytuje přípravek biochemických substancí, který obsahuje kyselinu askorbovou, niacin, lysin a prolin, kde tento prostředek je v terapeuticky účinném množství pro snížení plasmatické koncentrace lipoproteinu u savce.

Předkládaný vynález poskytuje přípravek biochemických

substancí, který obsahuje kyselinu askorbovou, askorbyl-palmitát, směs beta-, gamma-, delta-tokoferolu, beta-karoten, biotin, calcium-askorbát, calcium-glycinát, směs karoteinoidů, cholekalciferol, chromium-glycinát, citrusové bioflavonoidy, koenzym Q10, kuprium-glycinát, kyanokobalamin, d-alfa-tokoferol, d-kalcium-pantothenát, fosforečnan vápenatý, kyselinu listovou, inositol, L-arginin, L-karnitin, L-cystein, L-lysin, L-prolin, L-selenomethionin, magnesium-askorbát, magnesium-glycinát, chelát manganu, molybdenium-glycinát, niacin, niacinamid, chelát draslíku, pyknogenol, pyridoxin, riboflavin, thiamin a zinkium-glycinát, kde prostředek je v terapeuticky účinném množství pro snížení plasmatické koncentrace lipoproteinu u savce.

Předkládaný vynález poskytuje způsob pro snižování plasmatická koncentrace lipoproteinu u savce, který zahrnuje podání přípravku biochemických substancí obsahujícího kyselinu askorbovou, niacin, lysin a prolin, kde prostředek je podán v terapeuticky účinném množství pro snížení plasmatické koncentrace lipoprotein u savce.

Předkládaný vynález poskytuje způsob pro snižování plasmatická koncentrace lipoproteinu u savce, který zahrnuje podání přípravku biochemických substancí obsahujícího obsahuje kyselinu askorbovou, askorbyl-palmitát, směs beta-, gamma-, delta-tokoferolu, beta-karoten, biotin, calcium-askorbát, calcium-glycinát, směs karoteinoidů, cholekalciferol, chromium-glycinát, citrusové bioflavonoidy, koenzym Q10, kuprium-glycinát, kyanokobalamin, d-alfatokoferol, d-kalcium-pantothenát, fosforečnan vápenatý, kyselinu listovou, inositol, L-arginin, L-karnitin, L-cystein, L-lysin, L-prolin, L-selenomethionin, magnesium-askorbát, magnesium-glycinát, chelát manganu, molybdenium-glycinát, niacin, niacinamid,

chelát draslíku, pyknogenol, pyridoxin, riboflavin, thiamin a zinkium-glycinát, kde prostředek je podán v terapeuticky účinném množství pro snížení plasmatické koncentrace lipoproteinu u savce.

Popis obrázků na připojených výkresech

Br. 1 ukazuje změny v plasmatických koncentracích Lp(a) u člověka před a po 12 týdenní terapii.

Obr. 2 ukazuje změny v plasmatických koncentracích celkového cholesterolu, LDL-cholesterolu a triglyceridu u člověka před a po 12 týdnech terapie.

Podrobný popis předkládaného vynálezu

Termíny použité v předkládaném vynálezu mají následující definice.

Termín, "normální koncentrace Lp(a)", jak je zde použit, označuje průměrné plasmatické koncentrace Lp(a) pod 25 mg/dl.

Termín "zvýšené koncentrace Lp(a)", jak je zde použit, označuje průměrné plasmatické koncentrace Lp(a) nad 25 mg/dl.

Termín, "akutní zvýšení koncentrace Lp(a)", jak je zde použit, označuje zvýšení průměrné plasmatické koncentrace Lp(a) nad 25 mg/dl během méně než týdnu.

Termín "chronicky zvýšená koncentrace Lp(a)", jak je zde použit, označuje zvýšení průměrné plasmatické koncentrace Lp(a) nad 25 mg/dl během více než jednoho týdne.

Termín "celkový cholesterol", jak je zde použit, označuje součet cholesterolu v plasmě, který je obsažen v hlavních plasmatických lipoproteinech, jako jsou chylomikrony, VLDL, LDL a MDL.

Termín "LDL-cholesterol", jak je zde použit, označuje cholesterol obsažený v plasmatických LDL lipoproteinech.

Termín "kardiovaskulární onemocnění", jak je zde použit, označuje onemocnění asociovaná s vysokou koncentrací Lp(a) v plasmě, stejně jako s dalšími lipoproteiny, jako je LDL; a zahrnuje, mimo jiné, arteriosklerosu, atherosklerosu, ischemickou chorobu srdeční, periferní onemocnění arterií, infarkt myokardu, mrtvici, restenozu a stenozu štěpu po by-passu.

Termín "účinné množství", jak je zde použit, označuje množství biochemického prostředku podle předkládaného vynálezu, které je při podání jedinci, který potřebuje takovou léčbu, dostatečné pro snížení plasmatické koncentrace Lp(a) nebo pro inhibici tvorby apo(a), nebo pro snížení plasmatických koncentrací jiných lipoproteinů.

Termín "terapeuticky účinné množství", jak je zde použit, označuje množství biochemického prostředku podle předkládaného vynálezu, které je při podání jedinci, který potřebuje takovou léčbu, dostatečné pro léčbu onemocnění zmírňovaných snížením Lp(a) nebo jiných lipoproteinů. Terapeuticky účinné množství může být snadno určeno odborníkem v oboru.

Termín "léčba", jak je zde použit, označuje léčbu onemocnění u člověka, kde tato onemocnění jsou zmírňována snížením plasmatické koncentrace Lp(a) nebo jiných

lipoproteinů; a zahrnuje inhibování onemocnění nebo zmírnění onemocnění. "Léčba" zahrnuje též prevenci, inhibici nebo zmírnění onemocnění u člověka.

Termín "farmaceuticky přijatelná sůl", jak je zde použit, označuje ty soli, které si zachovávají biologickou účinnost a vlastnosti aktivní složky v biochemickém přípravku, které nejsou jinak nežádoucí. Mezi farmaceuticky přijatelné soli patří soli sodíku, draslíku, vápníku, horčíku, hliníku a podobně.

Termín "askorbát", jak je zde použit, označuje jakoukoliv farmaceuticky přijatelnou sůl askorbátu, včetně natrium-askorbátu, stejně jako kyselinu askorbovou samotnou. Termín "lysin" označuje lysin v jeho elektricky neutrální formě nebo farmaceuticky přijatelnou sůl lysinu, jako je lysin-hydrochlorid, lysin-dihydrochlorid, lysin-sukcinát, lysin-glutamát a lysin-orotát. Termín "prolin" označuje to prolin a prolin ve formě farmaceuticky přijatelné soli, jako je prolin-hydrochlorid, prolin-glutamát a podobně.

Zvýšená koncentrace plasmatického Lp(a) představuje rizikový faktor pro iktus a infarkt myokardu. Protože je Lp(a) v plasmě produkován výlučně v játrech, předpokládáme, že primární příčinou nadměrné produkce Lp(a) je narušený metabolismus v jaterních buňkách (hepatocytech). Příčinou této metabolické poruchy bude deficit některých biochemických sloučenin potřebných jako koenzymy v Krebsově cyklu, respiračním řetězci a pro jiné metabolické funkce hepatocytů.

Krebsův cyklus se také označuje jako cyklus kyseliny trikarboxylové (FCA) a cyklus kyseliny citronové. Je konečnou společnou katabolickou dráhou pro oxidaci energetických

molekul. Dva uhlíky vstupují do cyklu kyseliny citronové jako acetyl CoA a dva uhlíky opouštějí cyklus jako CO_2 . Během cyklu proběhnou čtyři oxidační reakce za zisku redukčního potenciálu ve formě tří molekul NADH a jedné molekuly FADH_2 . Také vznikne vysoce energetická fosfátová vazba (GTP).

Další provedení a výhody předkládaného vynálezu budou uvedeny v následujícím popisu a částečně budou jasné z popisu nebo mohou být zjištěny při provádění předkládaného vynálezu. Předkládaný vynález může být prováděn za použití prostředků a způsobů uvedených v popisu a obrázcích, a zejména v připojených patentových nárocích.

Prostředek s biochemickými substancemi může obsahovat alespoň jednu askorbátovou sloučeninu vybranou ze skupiny zahrnující kyselinu askorbovou, farmaceuticky přijatelné Askorbátové soli a/nebo jejich směsi v kombinaci s alespoň jednou niacinovou sloučeninou vybranou ze skupiny zahrnující kyselinu nikotinovou, niacinamid nebo jinou sůl niacinu, lysin-hydrochlorid, nebo farmaceuticky přijatelnou sůl lysinu, prolin-hydrochlorid, nebo jeho farmaceuticky přijatelné soli a/nebo směsi těchto sloučenin. Prostředek může být účinný ve snížení plasmatické koncentrace lipoproteinu(a), lipoproteinu s nízkou densitou (LDL), cholesterolu, triglyceridů, homocysteinu a/nebo jiných metabolických rizikových faktorů pro kardiovaskulární onemocnění.

Příklady farmaceutických prostředků použitelných pro prevenci nebo léčbu kardiovaskulárních onemocnění jsou popsány, například, v U.S. Patentech č. 5278189, 5650418, 5230996, kde každý z nich je zde uveden ve své úplnosti jako odkaz.

Podání sloučenin podle předkládaného vynálezu, v čisté formě nebo ve formě farmaceutických prostředků, může být provedeno jakýmkoliv přijatelným způsobem podání nebo pomocí farmaceuticky přijatelného aplikačního zařízení, které může využívat podobné způsoby. Způsoby podání a farmaceuticky přijatelná zařízení pro podání jsou, například, orální, nasální, parenterální, lokální a transdermální podání nebo podání v pevné, semi-solidní, lyofilizované nebo kapalné dávkové formě. Mezi dávkové formy patří tablety, čípky, pilulky, kapsle z měkké elastické nebo tuhé želatiny, prášky, roztoky, suspenze nebo aerosoly a podobně, výhodně ve formě dávkové jednotky vhodné pro jednoduché podání přesných dávek.

Prostředky mohou obsahovat běžné farmaceutické nosiče a přísady a sloučeninu podle předkládaného vynálezu jako aktivní činidlo, a dále mohou obsahovat další medicínská činidla, farmaceutická činidla, nosiče, adjuvans atd.

Výhodným způsobem podání je orální podání, za použití vhodného denního režimu podání, který může být upraven podle stupně závažnosti léčeného onemocnění. Pro takové orální podání je farmaceuticky přijatelný prostředek obsahující sloučeniny podle předkládaného vynálezu, nebo jejich farmaceuticky přijatelné soli, připraven inkorporací jakýchkoliv běžně používaných, farmaceuticky přijatelných přísad, jako je manitol, laktosa, škrob, pregelatinizovaný škrob, magnesium-stearát, natrium-sacharine, talek, celulóza a její deriváty, glukosa-želatina, sacharosa, citrát, propylgallát, a podobně, vše farmaceutického stupně čistoty. Takové prostředky mohou mít formu suspenzí, tablet, pilulek, kapslí, prášků, přípravků s prodlouženým uvolňováním a podobně.

Výhodně mají takové prostředky formu kapsle, tobolky nebo tablety a proto také obsahují ředidlo, jako je laktosa, sacharosa, hydrogenfosforečnan vápenatý, a podobně; a činidlo podporující rozpadavost, jako je kroskarmelosa sodná nebo její deriváty; a kluzné činidlo, jako je magnesium-stearát a podobně; a pojivo, jako je škrob, arabská klovatina, polyvinylpyrrolidon, želatina, deriváty celulosa-etheru, a podobně.

Sloučeniny podle předkládaného vynálezu ve farmaceuticky přijatelné formě jsou podány v terapeuticky účinné množství, které se velmi liší v závislosti na faktorech, jako je aktivita použité sloučeniny; metabolická stabilita a délka účinku sloučeniny; věk, tělesná hmotnost, celkový zdravotní stav, pohlaví a dietní zvyklosti pacienta, způsob a doba podání; rychlost vylučování; kombinace léků; závažnost onemocnění; a minulá léčba pacienta. Obecně není terapeuticky účinná denní dávka nižší než přibližně 10% a vyšší než přibližně 200% množství jednotlivých složek uvedených v tabulce 1. Nejlépe je terapeuticky účinná denní dávka přibližně z 50% identická s dávkou uvedenou v seznamu složek v tabulce 1.

Následující příklady jsou uvedeny pro ilustraci předkládaného vynálezu a nijak neomezují jeho rozsah.

Příklady provedení vynálezu

Příklad 1:

Tento příklad ilustruje přípravu reprezentativních farmaceutických prostředků obsahujících biochemické sloučeniny uvedené v následující tabulce (Tabulka 1).

Tabulka 1

Biochemická substance	Jednotky	Množství
Kyselina askorbová	mg	1580
Askorbyl-palmitát	mg	620
Směs β -, γ -, δ -tokoferolu	mg	22
Beta-karoten	μ g	999
Biotin	μ g	165
Kalcium-askorbát	mg	1050
Kalcium-glycinát	mg	35
Směs karotenoidů: (α -karoten, Lutein, Zea-Cryptoxanthin)	μ g	50
Cholekalciferol	μ g	3,3
Chromium-glycinát	μ g	10
Citrusové bioflavonoidy	mg	550
Koenzym Q10	mg	7
Kuprium-glycinát	μ g	330
Kyanokobalamin	μ g	20
d-Alfa-tokoferol	mg	154
d-kalcium-pantothenát	mg	90
Fosforečnan vápenatý	mg	15
Kyselina listová	μ g	490
Inositol	mg	35
L-arginin	mg	40
L-karnitin	mg	135
L-cystein	mg	35
L-lysin	mg	110
L-prolin	mg	110
L-selenomethionin	μ g	20
Magnesium-askorbát	mg	1050

Magnesium-glycinát	µg	40
Chelát manganu	µg	1300
Molybdenium-glycinát	µg	4
Niacin	mg	60
Niacinamid	mg	335
Chelát draslíku	mg	20
Pycnogenol	mg	7
Pyridoxin	mg	20
Riboflavin	mg	7
Thiamin	mg	7
Zinkium Glycinát	mg	7

mg = miligramy

µg = mikrogramy

Příklad 2

Pro demonstrování použitelnosti prostředku podle předkládaného vynálezu jako terapeutického činidla pro léčbu onemocnění, která jsou zlepšena redukcí plasmatické koncentrace Lp(a) jsme hodnotily přípravek obsahující tyto biochemické sloučeniny na jeho schopnost snižovat plasmatické koncentrace Lp(a) a jiných lipoproteinů u člověka.

Podávali jsme biochemický přípravek obsahující sloučeniny uvedené v tabulce 1 v prospektivní klinické studii 14 pacientům. Před podáním prostředku byly zaznamenány různé klinické parametry. Vzorky krve se odebraly z žíly na začátku studie a plasmatické koncentrace různých lipoproteinů se stanovily ELISA testy.

Věk této skupiny 14 pacientů byl od 34 do 68 let. Tato skupina lidských jedinců byla klinicky klasifikována jako

polygenní hyperlipidemie. Průměrná plasmatická koncentrace Lp(a) byla 71 mg/dl. Průměrná plasmatická koncentrace celkového cholesterolu byla 293 mg/dl. Průměrná plasmatická koncentrace LDL-cholesterolu byla 195 mg/dl. Průměrná plasmatická koncentrace triglyceridu byla 193 mg/dl.

Tito pacienti dostávali biochemické sloučeniny uvedené v tabulce 1 v denní dávce. Pacienti dostávali sloučeniny podle předkládaného vynálezu po dobu tří měsíců. Na konci tříměsíční terapie se opět odebraly vzorky krve ze žíly. Plasmatické koncentrace různých lipoproteinů se stanovily ELISA testy.

Výsledky studie, jak jsou uvedeny na obr. 1 a 2, demonstrují, že pacienti měli po terapeutickém podání prostředku, následující průměrné snížení plasmatické koncentrace:

1. Lp(a) z 71 mg/dl na 64 mg/dl, což je snížení o 13%;
2. Celkového cholesterolu z 293 mg/dl na 252 mg/dl, což je snížení o 14%;
3. LDL-cholesterolu z 195 mg/dl na 176 mg/dl, což je snížení o 10%; a
4. Triglyceridů z 193 mg/dl na 151 mg/dl, což je snížení o 22%.

Výsledky jsou dále graficky znázorněny na obr. 1 a obr. 2.

Obr. 1 je graf pro pilotní studii provedenou na 14 pacientech s různými poruchami lipidového metabolismu (hyperlipoproteinemií). Průměrná koncentrace lipoproteinu(a) při zařazení do studie byla 71 mg/dl (miligramů na decilitr). Po terapeutickém užívání prostředku z tabulky 1 se koncentrace lipoproteinu(a) snížily během 12 týdnů na průměrnou hodnotu 62 mg/dl. Toto odpovídá redukci plasmatické koncentrace tohoto

rizikového faktoru o 13%.

Obr. 2 je graf ukazující účinek prostředku z tabulky 1 ve snižování dalších rizikových faktorů kardiovaskulárních onemocnění. Během 12 týdnů terapie se koncentrace celkového cholesterolu snížila z 293 mg/dl na 252 mg/dl (-14%), LDL-cholesterolu z 195 mg/dl na 16 mg/dl (-10%) a triglyceridů z 193 mg/dl na 151 mg/dl (-22%).

Když jsou chemické sloučeniny podle předkládaného vynálezu kombinovány, tak je koncentrace plasmatických lipoproteinů významně redukována. Tento kombinovaný efekt je překvapující z hlediska své účinnosti ve snižování plasmatické koncentrace těchto lipoproteinů, stejně jako rizika kardiovaskulárních onemocnění. Snížení plasmatické koncentrace během 12 týdnů naznačuje terapeutický potenciál biochemického prostředku v kontrole chronického zvýšení koncentrace lipoproteinů u člověka.

Je třeba si uvědomit, že ačkoliv byl předkládaný vynález popsán na specifických provedeních, existují různé jeho variace a modifikace, které spadají do rozsahu předkládaného vynálezu. Odborníkům v oboru bude jasné, že účinná množství biochemických sloučenin se mohou velmi lišit podle pacientů, trvání léčby a podobně. Pro určité situace a prostředky mohou být nutné různé modifikace. V předkládaném vynálezu bylo popsáno mnoho provedení; nicméně, všechny takové modifikace spadají do rozsahu připojených patentových nároků.

P a t e n t o v é n á r o k y

1. Kompozice biochemických substancí v y z n a č u j í c í s e t í m, že obsahuje kyselinu askorbovou, niacin, lysin a prolin, kde prostředek je v terapeuticky účinném množství pro snížení plasmatické koncentrace lipoproteinu u savce.

2. Kompozice biochemických substancí podle nároku 1 v y z n a č u j í c í s e t í m, že kyselina askorbová je vybrána ze skupiny zahrnující kyselinu askorbovou a její farmaceuticky přijatelnou sůl.

3. Kompozice biochemických substancí podle nároku 1 v y z n a č u j í c í s e t í m, že niacin je vybrán ze skupiny zahrnující kyselinu nikotinovou, niacinamid a jejich farmaceuticky přijatelné soli.

4. Kompozice biochemických substancí podle nároku 1 v y z n a č u j í c í s e t í m, že lysin je vybrán ze skupiny zahrnující lysin, lysin-hydrochlorid a jejich farmaceuticky přijatelné soli.

5. Kompozice biochemických substancí podle nároku 1 v y z n a č u j í c í s e t í m, že prolin je vybrán ze skupiny zahrnující prolin, prolin-hydrochlorid a jejich farmaceuticky přijatelné soli.

6. Kompozice biochemických substancí podle nároku 1 v y z n a č u j í c í s e t í m, že lipoprotein je vybrán ze skupiny zahrnující celkový cholesterol, LDL-cholesterol, triglyceridy, lipoprotein s nízkou densitou a homocystein.

7. Kompozice biochemických substancí podle nároku 1

v y z n a č u j í c í s e t í m, že lipoprotein je Lp(a).

8. Kompozice biochemických substancí podle nároku 1

v y z n a č u j í c í s e t í m, že savcem je člověk.

9. Kompozice biochemických substancí v y z n a č u j í c í

s e t í m, že obsahuje kyselinu askorbovou, askorbyl-palmitát, směs beta-, gamma-, delta-tokoferol, beta-karoten, biotin, calcium-askorbát, calcium-glycinát, směs karoteinoidů, cholekalciferol, chromium-glycinát, citrusové bioflavonoidy, koenzym Q10, kuprium-glycinát, kyanokobalamin, d-alfa-tokoferol, d-kalcium-pantothenát, fosforečnan vápenatý, kyselinu listovou, inositol, L-arginin, L-karnitin, L-cystein, L-lysin, L-prolin, L-selenomethionin, magnesium-askorbát, magnesium-glycinát, chelát manganu, molybdenium-glycinát, niacin, niacinamid, chelát draslíku, pyknogenol, pyridoxin, riboflavin, thiamin a zinkium-glycinát, kde prostředek je v terapeuticky účinném množství pro snížení plasmatické koncentrace lipoproteinu u savce.

10. Kompozice biochemických substancí podle nároku 9

v y z n a č u j í c í s e t í m, že lipoprotein je vybrán ze skupiny zahrnující celkový cholesterol, LDL-cholesterol, triglyceridy, lipoprotein s nízkou densitou a homocystein.

11. Kompozice biochemických substancí podle nároku 9

v y z n a č u j í c í s e t í m, že lipoprotein je Lp(a).

12. Kompozice biochemických substancí podle nároku 9

v y z n a č u j í c í s e t í m, že savcem je člověk.

13. Kompozice biochemických substancí podle jakéhokoliv

z nároků 1-12 v y z n a č u j í c í s e t í m, že prostředek

je podán člověku ve formě tablet, pilulek, injekcí, infusí, inhalací, čípků nebo jiných farmaceuticky přijatelných prostředků pro podání.

14. Způsob pro snižování plasmatické koncentrace lipoproteinu u savce v y z n a č u j í c í s e t í m, že zahrnuje podání kompozice biochemických substancí obsahující kyselinu askorbovou, niacin, lysin a prolin savci, kde prostředek je podán v terapeuticky účinném množství pro snížení plasmatické koncentrace lipoproteinu u savce.

15. Způsob podle nároku 14 v y z n a č u j í c í s e t í m, že lipoprotein je vybrán ze skupiny zahrnující celkový cholesterol, LDL-cholesterol, triglyceridy, lipoprotein s nízkou densitou a homocystein.

16. Způsob podle nároku 14 v y z n a č u j í c í s e t í m, že lipoprotein je Lp(a).

17. Způsob podle nároku 14 v y z n a č u j í c í s e t í m, že savcem je člověk.

18. Způsob podle jakéhokoliv z nároků 15-17 v y z n a č u j í c í s e t í m, že plasmatická koncentrace lipoprotein je snížena o alespoň 4%.

19. Způsob podle jakéhokoliv z nároků 15-17 v y z n a č u j í c í s e t í m, že plasmatická koncentrace lipoprotein je snížena o alespoň 8%.

20. Způsob podle jakéhokoliv z nároků 15-17 v y z n a č u j í c í s e t í m, že plasmatická koncentrace lipoprotein je snížena o alespoň 12%.

21. Způsob pro snižování plasmatické koncentrace lipoproteinu u savce v y z n a č u j í c í s e t í m, že zahrnuje podání kompozice biochemických substancí obsahující kyselinu askorbovou, askorbyl- palmitát, směs beta-, gamma-, delta-tokoferol, beta-karoten, biotin, calcium-askorbát, calcium-glycinát, směs karoteinoidů, cholekalciferol, chromium-glycinát, citrusové bioflavonoidy, koenzym Q10, kuprium-glycinát, kyanokobalamin, d-alfatokoferol, d-kalcium-pantothenát, fosforečnan vápenatý, kyselinu listovou, inositol, L-arginin, L-karnitin, L-cystein, L-lysin, L-prolin, L-selenomethionin, magnesium-askorbát, magnesium-glycinát, chelát manganu, molybdenium-glycinát, niacin, niacinamid, chelát draslíku, pyknogenol, pyridoxin, riboflavin, thiamin a zinkium-glycinát, kde prostředek je podán v terapeuticky účinném množství pro snížení plasmatické koncentrace lipoproteinu u savce.

22. Způsob podle nároku 21 v y z n a č u j í c í s e t í m, že lipoprotein je vybrána ze skupiny zahrnující celkový cholesterol, LDL-cholesterol, triglyceridy, lipoprotein s nízkou densitou a homocystein.

23. Způsob podle nároku 21 v y z n a č u j í c í s e t í m, že lipoprotein je Lp(a).

24. Způsob podle nároku 21 v y z n a č u j í c í s e t í m, že savcem je člověk.

25. Způsob podle jakéhokoliv z nároků 22-24 v y z n a č u j í c í s e t í m, že plasmatická koncentrace lipoproteinu je snížena alespoň o 4%.

26. Způsob podle jakéhokoliv z nároků 22-24

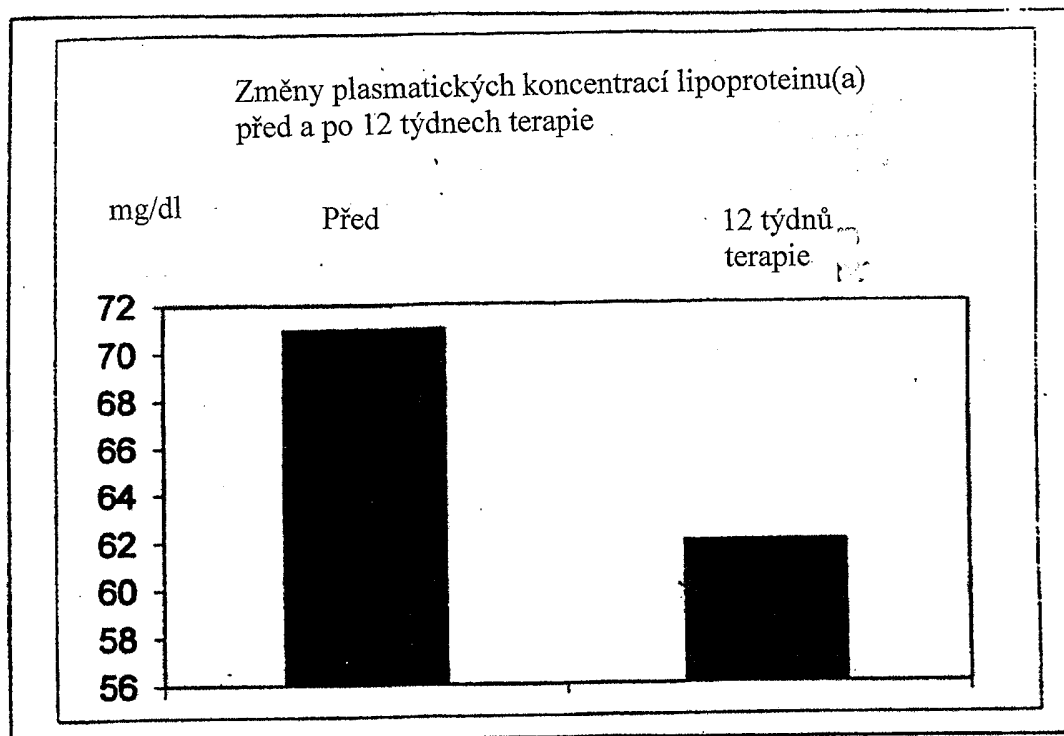
v y z n a č u j í c í s e t í m, že plasmatická koncentrace lipoproteinů je snížena alespoň o 8%.

27. Způsob podle jakéhokoliv z nároků 22-24

v y z n a č u j í c í s e t í m, že plasmatická koncentrace lipoproteinů je snížena alespoň o 12%.

05.08.03

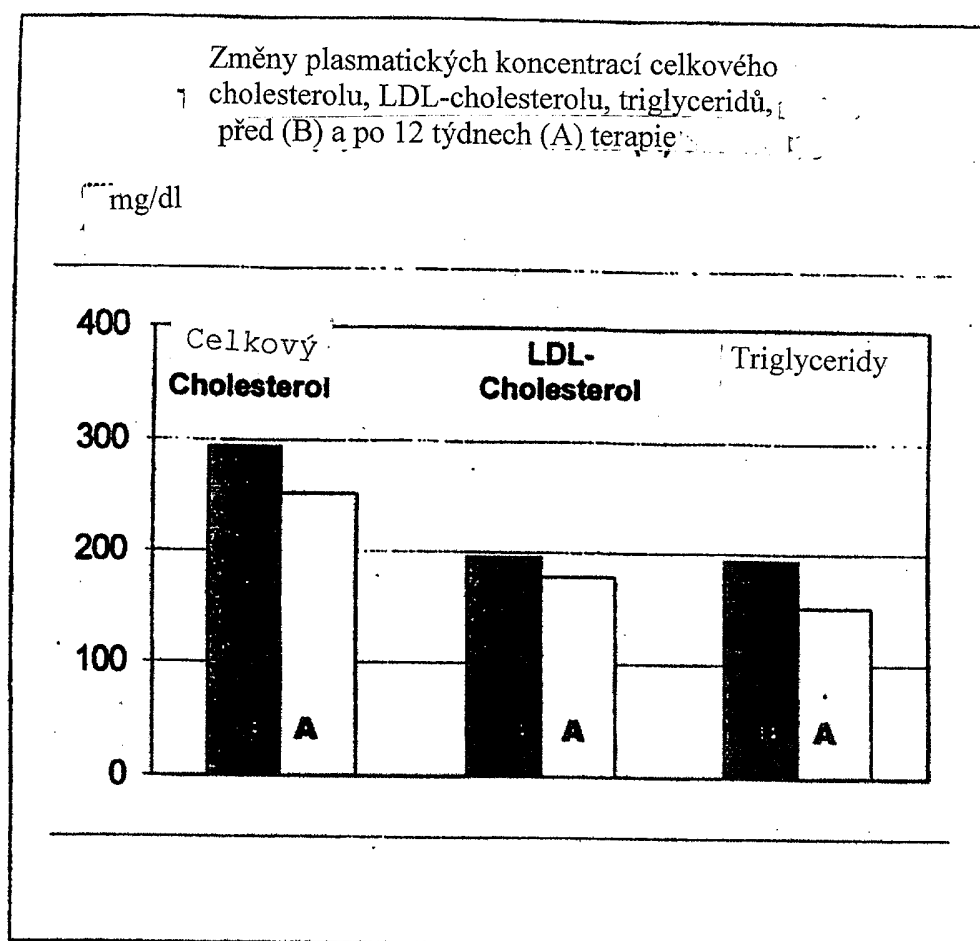
2003-1167



Obr. 1

05.03.03

2001-1167



Obr. 2