



УКРАЇНА

(19) UA

(11) 112182

(13) C2

(51) МПК

A61K 36/062 (2006.01)

A61K 36/899 (2006.01)

A61K 31/045 (2006.01)

A61K 31/05 (2006.01)

A61K 31/122 (2006.01)

A61K 31/202 (2006.01)

A61K 31/205 (2006.01)

A61K 31/4415 (2006.01)

A61K 31/714 (2006.01)

A61P 9/10 (2006.01)

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД

(21) Номер заявки: **а 2013 14009**

(22) Дата подання заявки: **24.04.2012**

(24) Дата, з якої є чинними права на винахід: **10.08.2016**

(31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: **11164526.3**

(32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: **03.05.2011**

(33) Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку: **EP**

(41) Публікація відомостей про заявку: **10.01.2014, Бюл.№ 1**

(46) Публікація відомостей про видачу патенту: **10.08.2016, Бюл.№ 15**

(86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ **PCT/EP2012/057428, 24.04.2012**

(72) Винахідник(и):
**Коверек Алвардо (IT),
Вірмані Ашраф (IT)**

(73) Власник(и):
**СІГМА-ТАУ ІНДУСТРІЄ ФАРМАСЬЮТІКЕ
РІУНІТЕ С.П.А.,
Viale Shakespeare, 47, I-00144 Roma, Italy (IT)**

(74) Представник:
**Мошинська Ніна Миколаївна, реєстр.
№115**

(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою:
Becker David J et al: "Simvastatin vs therapeutic lifestyle changes and supplements: randomized primary prevention trial.", Mayo clinic proceedings. Mayo clinic jul 2008 Inkd- Pubmed:18613992, vol. 83, no. 7, July 2008 (2008-07), pages 758-764
Varady Krista A et al: "Role of policosanols in the prevention and treatment of cardiovascular disease.", NUTRITION REVIEWS NOV 2003 Inkd- Pubmed:14677572, vol. 61, no. 11, November 2003 (2003-11), pages 376-383
Pepe S et al: "Coenzyme Q10 in cardiovascular disease", Mitochondrion - the roled of coenzyme q in cellular metabolism: current biological and clinical aspects 200706 NL LNKD- D01:10.1016/J.MIT0.2007.02.005, vol. 7, no. SUPPL., June 2007 (2007-06), pages S154-S167
Hao H D et al: "Mechanisms of cardiovascular protection by resveratrol", Journal of medicinal food 200409 US Inkd- DOI 10.1089/JMF. 2004.7.290, vol. 7, no. 3, September 2004 (2004-09), pages 290-298
EP 0780124 A1, 25.06.1997

UA 112182 C2

(54) КОМПОЗИЦІЯ, ПРИДАТНА ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ПОРУШЕНЬ ЛІПІДНОГО ОБМІНУ

(57) Реферат:

Винахід стосується композиції для лікування порушень ліпідного обміну, який містить один або більше наступних активних інгредієнтів: (a) екстракт рису, ферментованого *Monascus purpureus*, (b) щонайменше одну жирну кислоту омега-3, (c) L-карнітин або його сіль; та один або більше наступних активних інгредієнтів: (d) щонайменше один полікосанол або природний екстракт, що містить полікосанол; (e) резвератрол або природний екстракт, який містить резвератрол; (f) кофермент Q10 і (g) щонайменше один вітамін.

Даний винахід відноситься до комбінації активних інгредієнтів і до композицій, що містять таку комбінацію, для застосування в медицині і в харчуванні при отриманні лікарських препаратів і харчових добавок, підходящих для профілактики та/або лікування порушень ліпідного обміну та їх ускладнень. Зокрема, даний винахід відноситься до композиції, що містить як активні інгредієнти (а) екстракт рису, ферментованого *Monascus purpureus*; (b) щонайменше одну жирну кислоту омега-3; (c) L-карнітин або його сіль; і один або більше наступних активних інгредієнтів: (d) щонайменше один полікосанол або природний екстракт, що містить полікосанол; (e) резвератрол або природний екстракт, що містить резвератрол; (f) кофермент Q10 і (g) щонайменше один вітамін.

РІВЕНЬ ТЕХНІКИ

У промислово розвинених країнах дуже часто зустрічаються серцево-судинні захворювання, пов'язані з порушенням ліпідним обміном. Наприклад, в Італії на їх частку припадає більше, ніж 40 % від загальної смертності (Carosaccia R., Farchi G., Prati S. et al: *La mortalita in Italia nell'anno 1989. Rapporto ISTISAN 1992/22*). Наші знання про зв'язок між рівнем холестерину і коронарною хворобою серця засновані на результатах епідеміологічних досліджень, проведених протягом останніх кількох років. Висновки, отримані в ході цих досліджень, вказують на те, що розвиток важкого коронарного атеросклерозу і коронарної хвороби серця тісно корелюється з рівнями холестерину в сироватці (McGill HC Jr. Et al: *The International Atherosclerosis Project. Lab. Invest. 18: 463-653, 1968*; Keys A.: *Seven Countries: Death and Coronary Heart Disease. Harvard University Press, Cambridge, 1980*). Коригування звичного раціону харчування за допомогою відповідної дієти незмінно представляє собою першу міру, прийняту у разі гіперліпідемії. Однак не завжди вдається досягти задовільних результатів внаслідок широко поширеної нездатності дотримуватися суворої дисципліни харчування, ступеня тяжкості гіперхолестеринемії або стійкості генетичного типу.

Щоб домогтися у таких пацієнтів необхідних (бажаних) результатів, тобто нормалізації рівнів тригліцеридів і холестерину в крові, необхідно звернутися до фармакологічного лікування. Гіполемічні ліки поділяють на дві категорії: препарати, які перш за все знижують вміст холестерину, і препарати, які головним чином знижують вміст тригліцеридів.

Перша група ліків включає статини, пробукол і камеді, а друга включає фібрати, нікотину кислоту і жирні кислоти, які відносяться до групи омега-3.

Статини (ловастатін, симвастатін, провастатін, флувастатін тощо) являють собою інгібітори гідрокси-метил-глутарил-кофермент А (HMG-CoA) редуктази. Шляхом інгібування цього ферменту вони знижують синтез холестерину в печінці (Lancet 1994; 334: 1383-1389). Щоб компенсувати таке зниження внутрішньоклітинного холестерину, клітини печінки виробляють кілька рецепторів для ліпопротеїнів низької щільності (ЛПНЩ) та дуже низької щільності (ЛПДНЩ), які, таким чином, видаляються з кровотоку. Статини - це ліки, які краще переносяться, ніж інші препарати, що знижують рівні холестерину, але і вони не позбавлені недоліків, причому побічними ефектами, які найчастіше викликають зазначені ліки, є шлунково-кишкові захворювання, висипання на шкірі і головний біль.

Повідомлялося, що хоча статини призводять до зниження смертності від коронарної хвороби серця, серед пацієнтів, що піддаються лікуванню спостерігалось зростання смертності, викликане іншими причинами, такими як пухлини або травми (Davey-Smith G., Song F., Sheldon TA: *Cholesterol lowering and mortality: the importance of considering initial level at risk. BMJ, 1993; 306: 1367-1373*; Ravnskov U.: *Cholesterol lowering and mortality: the importance of considering initial level at risk. BMJ 1992; 305: 15-19*). В результаті експериментів, проведених на тваринах і людях, було зроблено припущення, що для зниження рівнів холестерину фармакологічне лікування із застосуванням статинів слід призначати тільки пацієнтам з високим ризиком коронарної хвороби в короткостроковій перспективі (JAMA, 1996; 275: 55-60).

Червоний ферментований рис являє собою продукт діяльності дріжджів (*Monascus purpureus*), вирощених на рисі, і служить як один з основних харчових продуктів в деяких азійських країнах. Він містить кілька сполук, у сукупності відомих як монаколіни, речовини, які, як відомо, інгібують синтез холестерину. Одна з таких речовин, "монаколін K," являє собою потужний інгібітор HMG-CoA редуктази.

В *American Journal of Clinical Nutrition*, Vol. 69, № 2, 231-236, February 1999, описані ефекти додавання в їжу червоного ферментованого рису, які знижують холестерин. Жирні кислоти омега-3 відомі з точки зору їх ефектів, що знижують тригліцерид, і ефектів, що підвищують рівні ліпопротеїдів високої щільності (ЛПВЩ).

У *BMJ*. 2006 April 1; 332 (7544): 752-760 описано застосування жирних кислот омега-3 для лікування серцево-судинних захворювань. Полікосаноли являють собою довголанцюгові аліфатичні спирти. Прикладами полікосанолу є триаконтанол, гексакозанол, гексаконтанол,

екоконтанол, тетракосанол, дотріаконанол і тетраконтанол. Полікосанол може бути присутнім сам по собі або у формі екстракту з природних продуктів, що містять полікосанол, наприклад, пшеничних або рисових зародків, воскової кутикули цукрової тростини або листя *Ginkgo biloba*. Полікосанол широко використовують в медицині і харчовій промисловості.

У Nutr Rev. 2003 Nov; 61 (11): 376-83 описано застосування полікосанола для лікування серцево-судинних захворювань.

Резвератрол (транс-3, 4', 5, - тригідроксистерильбен) являє собою поліфенольну молекулу, яку можна виявити в багатьох видах рослин, включаючи виноград та інші.

У Free Radic Res. 2000 Jul; 33 (I): 105-14 описано застосування резвератролу для інгібування ліпідного перокислення.

Кофермент Q10 в даний час настільки добре відомий з точки зору застосування людиною, що не вимагає спеціального роз'яснення, при цьому зазначена речовина є доступною на ринку. Фахівці в цій області можуть звернутися до патентних документів, поданих справжнім заявником, в яких докладно описано вказану речовину.

Вітамін B₆ являє собою водорозчинний вітамін і є частиною складної групи вітамінів B, яка широко застосовується в медицині і харчовій промисловості. Відомо кілька форм цього вітаміну, але піридоксальфосфат (PLP) є активною формою і діє як кофактор у багатьох реакціях обміну амінокислот, в тому числі, реакціях трансамінування, деамінування і декарбоксилювання. PLP також необхідний для ферментативної реакції, яка керує вивільненням глюкози з глікогену.

Вітамін B₁₂, також називається кобаламін, являє собою водорозчинний вітамін, який грає ключову роль у нормальному функціонуванні мозку і нервової системи та при утворенні крові. Він являє собою один з восьми вітамінів B. B₁₂ зазвичай бере участь у метаболізмі кожної клітини людського тіла, здійснюючи особливий вплив на синтез і регуляцію ДНК, а також синтез жирних кислот і вироблення енергії. Як найбільший і структурно найбільш складний вітамін, його можна отримати промисловим способом тільки за допомогою бактеріального бродиння-синтезу.

Крім того, вітамін B₁₂ широко використовують в медицині і харчовій промисловості. L-карнітин являє собою четвертинну сполуку амонію, яка отримується в результаті біосинтезу з амінокислот - лізину та метіоніну. У живих клітинах він необхідний для переносу жирних кислот з цитозолу в мітохондрії при розщепленні ліпідів (жирів) для вироблення метаболічної енергії.

У US 4255449 повідомляється, що L-карнітин можна використовувати для збільшення рівня холестерину ЛПВЩ і лікування захворювань, пов'язаних з високим рівнем холестерину.

У WO04091602 9 повідомляється, що L-карнітин можна використовувати для лікування серцево-судинних захворювань. Хоча є й інші публікації, в яких показано, що зазначені сполуки згідно з винаходом є прийнятними для профілактики та/або лікування гіпертригліцеридемії та гіперхолестеринемії і пов'язаних хворобливих станів, ні в одній з них не згадується припущення про несподіваний синергічний ефект, який проявляється в результаті застосування композиції, запропонованої в даному винаході.

ОПИС ВИНАХОДУ

У даному винаході було несподівано виявлено, що узгоджене застосування (точне визначення цього терміна наведено нижче) композиції, що містить в якості активних інгредієнтів (а) екстракту рису, ферментованого *Monascus purpureus*; (b) щонайменше одну жирну кислоту омега-3; (c) L-карнітин або його солі; і один або більше з наступних активних інгредієнтів: (d) щонайменше один полікосанол або природний екстракт, що містить полікосанол; (e) резвератрол або природний екстракт, що містить резвератрол; (f) кофермент Q10 і (g) щонайменше один вітамін; здатний надати посилений ефект на дію щодо зниження рівнів холестерину і тригліцеридів у порівнянні з окремим незалежним введенням активних інгредієнтів або їх мінімальної комбінації.

Відповідно, одним з об'єктів даного винаходу є синергетична комбінована композиція, що містить як активні інгредієнти: (а) екстракт рису, ферментованого *Monascus purpureus*; (b) щонайменше одну жирну кислоту омега-3; (c) L-карнітин або його сіль; і один або більше з наступних активних інгредієнтів: (d) щонайменше один полікосанол або природний екстракт, що містить полікосанол; (e) резвератрол або природний екстракт, що містить резвератрол; (f) кофермент Q10 і (g) щонайменше один вітамін. Іншим об'єктом даного винаходу є синергетична композиція, що містить як активні інгредієнти: (а) екстракт рису, ферментованого *Monascus purpureus*; (b) щонайменше одну жирну кислоту омега-3; (c) L-карнітин або його сіль; (d) щонайменше один полікосанол або природний екстракт, що містить полікосанол; (e) резвератрол або природний екстракт, що містить резвератрол; (f) кофермент Q 10 і, можливо, (g) щонайменше один вітамін.

Іншим об'єктом даного винаходу є синергетична композиція, що містить як активні інгредієнти: (а) екстракт рису, ферментованого *Monascus purpureus*, в дозі від 1 мг до 3000 мг,

переважні дози складають від 10 мг до 2000 мг, найбільш прийнятна доза становить 200 мг; (b) щонайменше одну жирну кислоту омега-3 в дозі від 1 мг до 2000 мг, переважні дози складають від 10 мг до 1000 мг, найбільш прийнятна доза становить 600 мг; (c) L-карнітин або його сіль в дозі від 1 мг до 3000 мг, переважні дози складають від 10 мг до 1000 мг, найбільш прийнятна
 5 доза становить 100 мг у вигляді внутрішньої солі; (d) щонайменше один полікосанол або природний екстракт, що містить полікосанол в дозі від 0,1 мг до 1000 мг, переважні дози складають від 1 мг до 100 мг, найбільш бажана доза становить 10 мг; (e) резвератрол або природний екстракт, що містить резвератрол, в дозі від 0,1 мг до 1000 мг, переважні дози
 10 складають від 1 мг до 100 мг, найбільш прийнятна доза становить 10 мг; (f) кофермент Q10 в дозі від 0,1 мг до 1000 мг, переважні дози складають від 1 мг до 100 мг, найбільш прийнятна доза становить 10 мг; (g) вітамін B₆ в дозі від 0,03 мг до 300 мг, переважні дози складають від 0,3 мг до 30 мг, найбільш прийнятна доза становить 3 мг; та (h) вітамін B₁₂ в дозі від 0,025 мкг до 250 мкг, переважні дози складають від 0,25 мкг до 25 мкг, найбільш прийнятна доза становить 2,5 мкг.

15 Іншим об'єктом даного винаходу є синергетична композиція, що містить як активні інгредієнти: (a) екстракт рису, ферментованого *Monascus purpureus*, в дозі 200 мг, яка містить 3 мг монаколіну K; (b) риб'ячий жир в дозі 600 мг, який містить 120 мг DHA і 165 мг EPA; (c) L-карнітин тартрат в дозі 147 мг, що відповідає 100 мг внутрішньої солі L-карнітину; (d) екстракт цукрового очерету, який містить полікосанол в дозі 10 мг; (e) резвератрол в дозі 10 мг; (f)
 20 кофермент Q10 в дозі 10 мг; (g) вітамін B₆ в дозі 3 мг; та (h) вітамін B₁₂ в дозі 2,5 мкг.

Іншим об'єктом даного винаходу є композиції, згадані вище, для застосування як агентів, що знижують рівні холестерину і тригліцеридів у крові, і для збільшення рівня холестерину ЛПВЩ.

Іншим об'єктом даного винаходу є композиції, згадані вище, для застосування з метою запобігання або лікування зміненого ліпідного обміну і супутніх ускладнень, при цьому зазначені
 25 ускладнення обрані з групи, що складається з серцево-судинних, атеросклеротичних та/або тромбоемболічних захворювань.

Іншим об'єктом даного винаходу є композиції, згадані вище, для отримання лікарського засобу для запобігання або лікування зміненого ліпідного обміну і супутніх ускладнень, при
 30 цьому зазначені ускладнення обрані з групи, що складається з серцево-судинних, атеросклеротичних та/або тромбоемболічних захворювань.

Іншим об'єктом даного винаходу є композиції, згадані вище, для отримання харчової добавки для запобігання або лікування зміненого ліпідного обміну і супутніх ускладнень, при
 35 цьому зазначені ускладнення обрані з групи, яку складають серцево-судинні, атеросклеротичні та/або тромбоемболічні захворювання. Іншим об'єктом даного винаходу є спосіб збільшення холестерину ЛПВЩ і зменшення холестерину і тригліцеридів, що включає введення пацієнту, який потребує цього, необхідної кількості композиції, описаної вище.

Іншим об'єктом даного винаходу є спосіб запобігання або лікування зміненого ліпідного обміну і супутніх ускладнень, при цьому зазначені ускладнення обрані з групи, що складається з
 40 серцево-судинних, атеросклеротичних та/або тромбоемболічних захворювань, що включає введення пацієнту, який цього потребує, необхідної кількості композиції, описаної вище.

Композиції згідно з винаходом можуть додатково містити інші вітаміни, коферменти, мінеральні речовини і антиоксиданти або додаткові активні інгредієнти, які є прийнятними для лікування порушення ліпідного обміну.

Під сіллю L-карнітину розуміють будь-яку сіль зазначеної сполуки з кислотою, яка не
 45 викликає токсичних або побічних ефектів.

Необмежувальними прикладами таких солей є: хлорид, бромід, оротат, аспартат, кисла сіль аспарагінової кислоти, кисла сіль лимонної кислоти, цитрат магнію, фосфат, кисла сіль фосфорної кислоти, фумарат і кисла сіль фумарової кислоти, фумарат магнію, лактат, малеат і
 50 кисла сіль малеїнової кислоти, оксалат, кисла сіль щавлевої кислоти, памоат, кисла сіль памоевої кислоти, сульфат, кисла сіль сірчаної кислоти, глюкозофосфат, тартрат і кисла сіль винної кислоти, гліцерофосфат, мукат, тартрат магнію, 2-аміноетансульфонат, 2-аміноетансульфонат магнію, метансульфонат, холіну тартрат, трихлорацетат і трифторацетат. Перелік схвалених FDA (Управлінням з контролю за продуктами і ліками США) фармацевтично прийнятних солей наведено в публікації *Int. J. of Pharm.* 33 (1986), 201-217.

55 ДОКЛАДНИЙ ОПИС ВИНАХОДУ

Monascus purpureus, застосовуваний відповідно до даного винаходу, являє собою екстракт червоного рису (*Oryza sativa*), ферментованого червоними дріжджами (*Monascus purpureus*), що
 60 має вміст 1,5 % в монаколіні K.

Жирну кислоту омега-3 згідно з даним винаходом можна піддати реакціям етерифікації або
 солеутворення. Зазначені жирні кислоти можна отримати за допомогою синтезу або,

переважно, з рибиного жиру. У цьому випадку можна використовувати різні суміші жирних кислот омега-3 в залежності від їх характеристик. Жирні кислоти омега-3 переважно є довголанцюговими сполуками (від 20 до 22 атомів вуглецю). Найбільш прийнятними жирними кислотами є 5,8,11,14,17-ейкозапентаєнова кислота (EPA) і цис-0,13,16,19 - докозагексаєнова кислота (DHA). Зазначені жирні кислоти омега-3 можна піддати реакціям естерифікації або солеутворення з отриманням фармацевтично прийнятних похідних, зі спиртами або основами, відповідно. Жирні кислоти омега-3 або їх ефіри або солі, окремо або їхні суміші, можна придбати на ринку або можна отримати із застосуванням відомих способів. Зокрема, зазначені суміші можна приготувати з отриманням комбінації згідно з даним винаходом.

Полікосаноли відповідно до даного винаходу являють собою довголанцюгові аліфатичні спирти. Прикладами полікосанолу є триаконтанол, гексакозанол, гексаконтанол, екококтанол, тетракозанол, дотріаконтанол, і тетракоктанол. Полікосанол може бути присутнім сам по собі або у формі екстракту з природних продуктів, в яких він міститься, наприклад, у пшеничних або рисових зародках, восковій кутикулі цукрового очерету або листі гірко білоби.

Резвератрол відповідно до даного винаходу являє собою молекулу поліфенолу, яку можна виявити в багатьох видах рослин, включаючи виноград та інші. Поліфеноли, в тому числі флавоноїди, флавоноли, катехіни і стилб, присутні в їжі людини в рослинних матеріалах, в яких вони діють як антиоксиданти і захищають рослини від пошкодження бактеріями, грибами та ультрафіолетовим випромінюванням. Оскільки резвератрол присутній у вині, то було висунуте припущення, що він може бути причиною "французького парадоксу", епідеміологічного явища, при якому французьке населення має значно нижчий рівень захворюваності на серцево-судинні хвороби, хоча французи споживають їжу з більшим вмістом жирів, ніж інші популяції.

Monascus purpureus, жирну кислоту омега-3, полікосанол, резвератрол, кофермент Q 10, вітамін B₆, вітамін B₁₂ і L-карнітин відповідно до даного винаходу можна ввести "узгодженим способом". Під "узгодженим способом" введення вищевказаних сполук однаково розуміють або спільне введення, тобто по суті супутнє, або послідовне додавання *Monascus purpureus* і щонайменше однієї з жирної кислоти омега-3, щонайменше одного полікосанолу, резвератролу, коферменту Q 10, вітаміну B₆, вітаміну B₁₂ і L-карнітину, або введення композиції, що містить вищевказані активні інгредієнти в комбінації й в суміші, може додатково містити одну або більше фармацевтично прийнятних допоміжних речовин або розріджувачів.

Композицію згідно з даним винаходом вводять перорально, в будь-якій прийнятній формі. Прикладом форми введення є введення в рідкій, напіврідкій або твердій формі в саше, пігулках, флаконах, у вигляді мазі, гелю або в ліпосомі.

Monascus purpureus, жирні кислоти омега-3, полікосанол, резвератрол, кофермент Q10, вітамін B₆, вітамін B₁₂ і L-карнітин відповідно до даного винаходу відносяться до відомих сполук, які легко можна придбати на ринку.

Композиція відповідно до даного винаходу складається з активних інгредієнтів, які відомі фахівцям в області медицини і вже використовуються. Зазначені активні інгредієнти не мають побічних ефектів, що виникають при прийомі антиліпемічних препаратів, відомих в даній області техніки (статинів, пробуколу, камедей і фібрів). Отже, такі речовини дуже легко придбати, оскільки вони являють собою продукти, що є присутніми на ринку протягом довгого часу, і характеризуються якістю, прийнятною для введення людині. Для будь-якої сполуки, терапевтично ефективну дозу можна спочатку оцінити або під час аналізу культури клітин, або в експериментальних моделях на тваринах, зазвичай мишах або щурах.

Моделі на тваринах можна також використовувати для визначення відповідного діапазону концентрацій і шляхів введення. Далі таку інформацію можна використовувати для визначення застосовних доз і шляхів введення людям.

Точна ефективна доза для введення людині буде залежати від серйозності хворобливого стану, загального стану здоров'я суб'єкта, віку, маси та статі суб'єкта, дієти, часу і частоти введення, комбінації (комбінацій) лікарських препаратів, чутливості реакції й переносимості/реагування на терапію.

Це означає, що коли не брати до уваги синергетичний ефект, продемонстрований нижче в даній заявці, дозування та співвідношення індивідуальних компонентів можуть бути визначені фахівцем у цій галузі за допомогою стандартних преклінічних і клінічних досліджень або на основі звичайних міркувань щодо складу дієтичного продукту.

Композиції, представлені в даному винаході, є повністю загальноприйнятими й отримані в результаті застосування способів, що представляють собою звичайну практику у фармацевтичній промисловості. Композиції згідно з даним винаходом містять, поряд з активним інгредієнтом, щонайменше один фармацевтично прийнятний носій або допоміжну речовину. Особливо придатними можуть бути ад'юванти для приготування фармацевтичних складів, таких

як, наприклад, солюбілізуючі агенти, диспергуючі агенти, суспендуючі агенти і емульгуючі агенти. Загальним довідником є Remington's Pharmaceutical Sciences Handbook, останнє видання. Наступні необмежувальні приклади додатково ілюструють даний винахід.

Приклад 1

5 Активність, що направлена на зниження рівня ліпідів у сироватці, в мишей лінії db/db
Використовували мишей чоловічої статі CD1, які отримували раціон з високим вмістом холестерину (DP/104, Altromin-Rieper) протягом приблизно 25 днів. Період акліматизації перед

10 початком прийому раціону з високим вмістом холестерину становив сім днів.
Мишей тримали в клітках, обладнаних кришкою-годівницею з нержавіючої сталі і стерилізованими й знепиленими качанами кукурудзи в якості підстилки. Тварин утримували при циклі чергування світла й темряви, підтримуючи температуру і вологість постійними. Параметри приміщень для тварин оцінювали наступним чином: температура 22 ± 2 °C, відносна вологість 55 ± 10 %, кратність обміну відфільтрованого повітря/год. приблизно 15-20 і 12 годинний цілодобовий цикл штучного світла (7:00 до полудня, 7 годин після полудня). Умови

15 навколишнього середовища контролювали.
Мишей розділили на групи (10 мишей на групу) і лікували шляхом перорального (1мл) введення сполук двічі на добу, запропонованих у даному винаході, або їхніх комбінацій в дозах, що наведені нижче:

20 Монаколін К 2 мг/кг (розчинений у воді);
Риб'ячий жир 200 мг/кг (розчинений в етанолі);
Гексакозанол 25 мг/кг (розчинений в етанолі);
Резвератрол 5 мг/кг (розчинений в етанолі);
Кофермент Q10 50 мг/кг (розчинений у воді);
Вітамін B₆ 0,3 мг/кг (розчинений у воді);
25 Вітамін B₁₂ 0,25 мг/кг (розчинений у воді);
L-карнітин 20 мг/кг (розчинений у воді).

На початку лікування перевіряли масу тіла тварин і регулярно здійснювали моніторинг споживання тваринами води й їжі.

На 18 день оцінювали вміст холестерину, тригліцеридів і холестерину ЛПВЩ в плазмі.

30 Проби крові відбирали з хвостової вени за допомогою катетера Jelco 22G (компанії Johnson and Johnson) в стані після всмоктування (натще від 9 години до полудня і до 4,30 годин після полудня) і через 7,30 годин після закінчення лікування. Отримані результати наведені в наступних таблицях 1-3.

ТАБЛИЦЯ 1

35 Рівні загального холестерину в плазмі у мишей CD1 чоловічої статі (десять мишей на кожну групу), які отримували раціон з високим вмістом холестерину й яких піддавали лікуванню шляхом перорального введення сполук відповідно до даного винаходу або їхніх комбінацій або носія, два рази на добу протягом 17 днів і один раз на 18 день. Забір крові в стані після всмоктування (натще: 9:00 до полудня -5:00 після полудня), через 8 годин після закінчення

40 лікування.

Середні значення \pm станд. відхил. Критерій Стюдента

Група	Лікування	Загальний холестерин (мг/декалітр) Середні значення \pm станд. відхил.	% зниження	Критерій Стюдента	
				P<	Порівняння
1	Контроль (раціон з високим вмістом холестерину)	$366,8 \pm 17,3$	-	-	-
2	Стандартний раціон (носій)	$143,4 \pm 16,1$	- 60	0,001	Контроль
3	Монаколін К 2 мг/кг	$289,7 \pm 21,0$	-21	0,05	Контроль
4	Риб'ячий жир 200 мг/кг	$337,4 \pm 23,4$	-8	не визначено	Контроль
5	Гексакозанол 25 мг/кг	$307,2 \pm 23,9$	-16	не визначено	Контроль
6	Резвератрол 5 мг/кг	$352,1 \pm 19,1$	-4	не визначено	Контроль

7	Кофермент Q10 50 мг/кг	355,8 ± 25,2	-3	не визначено	Контроль
8	Вітамін B6 0,3 мг/кг	348,5 ± 18,5	-5	не визначено	Контроль
9	Вітамін B12 0,25 мг/кг	352,1 ± 20,2	-4	не визначено	Контроль
10	L-карнітин 20 мг/кг	322,8 ± 21,1	-12	не визначено	Контроль
11	Монаколін К Риб'ячий жир	278,7 ± 26,7	-24	0,05	Контроль
12	Монаколін К Гексакозанол	264,1 ± 22,3	-28	0,01	Контроль
13	Монаколін К Резвератрол	282,4 ± 24,6	-23	0,05	Контроль
14	Монаколін К L-карнітин	286,1 ± 23,1	-22	0,05	Контроль
15	Монаколін К Риб'ячий жир Гексакозанол	263,1 ± 24,7	-28	0,01	Контроль
16	Монаколін К Риб'ячий жир Резвератрол	278,7 ± 25,8	-24	0,05	Контроль
17	Монаколін К Риб'ячий жир L-карнітин	275,3 ± 27,6	-25	0,05	Контроль
18	Риб'ячий жир Гексакозанол Резвератрол	278,8 ± 26,9	-24	0,05	Контроль
19	Риб'ячий жир Гексакозанол L-карнітин	275,0 ± 26,7	-25	0,01	Контроль
20	Риб'ячий жир Резвератрол L-карнітин	333,7 ± 24,8	-9	не визначено	Контроль
21	Монаколін К Риб'ячий жир Гексакозанол Резвератрол	253,4 ± 24,3	-31	0,01	Контроль
22	Монаколін К Риб'ячий жир Гексакозанол L-карнітин	256,7 ± 24,8	-30	0,01	Контроль
23	Монаколін К Риб'ячий жир Резвератрол L-карнітин	268,7 ± 26,6	-24	0,05	Контроль
24	Риб'ячий жир Гексакозанол Резвератрол L-карнітин	282,0 ± 26,0	-23	0,05	Контроль
25	Монаколін К Гексакозанол Резвератрол L-карнітин	256,8 ± 27,1	-30	0,01	Контроль
26	Монаколін К Риб'ячий жир Гексакозанол Резвератрол Вітамін B6	176,0 ± 33,6	-52	0,001	Контроль

	Вітамін В12 L-карнітин				
27	Монаколін К Риб'ячий жир Гексакозанол Вітамін В6 Вітамін В12 L-карнітин	190,7 ± 30,3	-48	0,001	Контроль
28	Риб'ячий жир Гексакозанол Резвератрол Вітамін В6 Вітамін В12 L-карнітин	242,1 ± 31,1	-34	0,01	Контроль
29	Монаколін К Гексакозанол Резвератрол Вітамін В6 Вітамін В12 L-карнітин	276,1 ± 26,6	-25	0,01	Контроль
30	Монаколін К Риб'ячий жир Резвератрол- Вітамін В6 Вітамін В12 L-карнітин	220,0 ± 28,6	-40	0,001	Контроль
31	Монаколін К Риб'ячий жир Гексакозанол Резвератрол Кофермент Q10 L-карнітин	183,4 ± 29,5	-50	0,001	Контроль
			-30	0,05	15
			-34	0,05	16
			-33	0,05	17
			-34	0,05	18
			-33	0,05	19
			-45	0,05	20
32	Монаколін К Риб'ячий жир Гексакозанол Кофермент Q10 L-карнітин	220,3 ± 29,4	-40	0,001	Контроль
33	Риб'ячий жир Гексакозанол Резвератрол Кофермент Q10 L-карнітин	242,0 ± 33,7	-34	0,01	Контроль
34	Монаколін К Гексакозанол Резвератрол Кофермент Q10 L-карнітин	223,7 ± 34,5	-39	0,001	Контроль
35	Монаколін К Риб'ячий жир Резвератрол Кофермент Q10 L-карнітин	234,7 ± 35,7	-36	0,01	Контроль
36	Монаколін К Риб'ячий жир Гексакозанол Резвератрол Кофермент Q10 Вітамін В6	94,3 ± 6,2	-74	0,001	Контроль
			-63	0,001	15
			-63	0,001	21
			-63	0,001	22
			-63	0,001	25
			-46	0,05	26

	Вітамін В12 L-карнітин		-51	0,01	27
			-61	0,001	28
			-48	0,05	31

ТАБЛИЦЯ 2

Рівні тригліцеридів в плазмі у мишей CD1 чоловічої статі (десять мишей на кожну групу), які отримували раціон з високим вмістом холестерину і яких піддавали лікуванню шляхом перорального введення сполук відповідно до даного винаходу або їхніх комбінацій або носія, два рази на добу протягом 17 днів і один раз на 18 день. Збір крові в стані після всмоктування (натще: 9:00 до полудня -5:00 після полудня), через 8 годин після закінчення лікування.

Середні значення \pm станд. відхил. Критерій Стюдента

Група	Лікування	Тригліцериди (мг/декалітр) Середні значення \pm станд. відхил...	% зниження	Критерій Стюдента	
				P<	Порівняння
1	Контроль (раціон з високим вмістом холестерину)	202,5 \pm 19,7	-	-	-
2	Стандартний раціон (носій)	35,5 \pm 6,3	- 82	0,001	Контроль
3	Монаколін К 2 мг/кг	186,3 \pm 20,8	-8	не визначено	Контроль
4	Риб'ячий жир 200 мг/кг	182,2 \pm 20,7	-10	не визначено	Контроль
5	Гексакозанол 25 мг/кг	172,1 \pm 12,3	-15	не визначено	Контроль
6	Резвератрол 5 мг/кг	157,9 \pm 12,4	-22	0,05	Контроль
7	Кофермент Q10 50 мг/кг	196,4 \pm 22,1	-3	не визначено	Контроль
8	Вітамін В6 0,3 мг/кг	194,3 \pm 16,7	-4	не визначено	Контроль
9	Вітамін В12 0,25 мг/кг	194,5 \pm 17,4	-4	не визначено	Контроль
10	L-карнітин 20 мг/кг	192,3 \pm 16,4	-5	не визначено	Контроль
11	Монаколін К Риб'ячий жир	172,3 \pm 15,4	-15	не визначено	Контроль
12	Монаколін К Гексакозанол	158,0 \pm 12,5	-22	0,05	Контроль
13	Монаколін К Резвератрол	143,8 \pm 11,2	-29	0,01	Контроль
14	Монаколін К L-карнітин	178,3 \pm 13,4	-12	не визначено	Контроль
15	Монаколін К Риб'ячий жир Гексакозанол	135,7 \pm 13,9	-33	0,01	Контроль
16	Монаколін К Риб'ячий жир Резвератрол	135,1 \pm 14,2	-33	0,01	Контроль
17	Монаколін К Риб'ячий жир L-карнітин	149,9 \pm 12,1	-26	0,05	Контроль
18	Риб'ячий жир Гексакозанол Резвератрол	131,6 \pm 11,7	-35	0,01	Контроль
19	Риб'ячий жир Гексакозанол	141,8 \pm 16,7	-30	0,01	Контроль

	L-карнітин				
20	Риб'ячий жир Резвератрол L-карнітин	$135,6 \pm 13,3$	-33	0,01	Контроль
21	Монаколін К Риб'ячий жир Гексакозанол Резвератрол	$146,8 \pm 15,9$	-27	0,01	Контроль
22	Монаколін К Риб'ячий жир Гексакозанол L-карнітин	$137,8 \pm 14,4$	-32	0,01	Контроль
23	Монаколін К Риб'ячий жир Резвератрол L-карнітин	$125,6 \pm 11,6$	-38	0,01	Контроль
24	Риб'ячий жир Гексакозанол Резвератрол L-карнітин	$131,6 \pm 14,5$	-35	0,01	Контроль
25	Монаколін К Гексакозанол Резвератрол L-карнітин	$137,7 \pm 14,8$	-32	0,01	Контроль
26	Монаколін К Риб'ячий жир Гексакозанол Резвератрол Вітамін В6 Вітамін В12 L-карнітин	$83,0 \pm 15,0$	-59	0,001	Контроль
27	Монаколін К Риб'ячий жир Гексакозанол Вітамін В6 Вітамін В12 L-карнітин	$81,0 \pm 17,1$	-60	0,001	Контроль
28	Риб'ячий жир Гексакозанол Резвератрол Вітамін В6 Вітамін В12 L-карнітин	$117,5 \pm 13,6$	-42	0,001	Контроль
29	Монаколін К Гексакозанол Резвератрол Вітамін В6 Вітамін В12 L-карнітин	$121,5 \pm 12,0$	-40	0,001	Контроль
30	Монаколін К Риб'ячий жир Резвератрол- Вітамін В6 Вітамін В12 L-карнітин	$107,3 \pm 13,2$	-47	0,001	Контроль
31	Монаколін К Риб'ячий жир Гексакозанол Резвератрол Кофермент Q10	$85,3 \pm 19,2$	-58	0,001	Контроль
			-37	0,05	15
			-37	0,05	16
			-43	0,01	17
			-35	0,05	18

	L-карнітин		-40	0,05	19
			-37	0,05	20
32	Монаколін К Риб'ячий жир Гексакозанол Кофермент Q10 L-карнітин	81,0 ± 21,1	-60	0,001	Контроль
33	Риб'ячий жир Гексакозанол Резвератрол Кофермент Q10 L-карнітин	91,1 ± 23,0	-55	0,001	Контроль
34	Монаколін К Гексакозанол Резвератрол Кофермент Q10 L-карнітин	113,4 ± 15,3	-44	0,001	Контроль
35	Монаколін К Риб'ячий жир Резвератрол Кофермент Q10 L-карнітин	111,4 ± 15,7	-45	0,001	Контроль
36	Монаколін К Риб'ячий жир Гексакозанол Резвератрол Кофермент Q10 Вітамін В6 Вітамін В12 L-карнітин	15,2 ± 10,2	-92	0,001	Контроль
			-89	0,001	15
			-89	0,001	21
			-89	0,001	22
			-89	0,001	25
			-82	0,01	26
			-81	0,01	27
			-87	0,001	28
			-82	0,01	31

5 ТАБЛИЦЯ 3 Рівні холестерину ЛПВЩ в плазмі у мишей CD1 чоловічої статі (десять мишей на кожну групу), які отримували раціон з високим вмістом холестерину і яких піддавали лікуванню шляхом перорального введення сполук відповідно до даного винаходу або їхніх комбінацій або носія, два рази на добу протягом 17 днів і один раз на 18 день. Забір крові в стані після всмоктування (натще: 9:00 до полудня -5:00 після полудня), через 8 годин після закінчення лікування. Середні значення ± станд. відхил. Критерій Стюдента.

Група	Лікування	ЛПВЩ - холестерин (мг/декалітр)	% збільшення	Критерій Стюдента	
				P<	Порівняння
1	Контроль (раціон з високим вмістом холестерину)	23,0 ± 2,3	-	-	-
2	Стандартний раціон (носій)	30,6 ± 2,4	+33	0,05	Контроль
3	Монаколін К 2 мг/кг	25,3 ± 2,1	+10	не визначено	Контроль
4	Риб'ячий жир 200 мг/кг	27,6 ± 1,8	+20	не визначено	Контроль
5	Гексакозанол 25 мг/кг	26,4 ± 2,0	+15	не визначено	Контроль
6	Резвератрол 5 мг/кг	23,7 ± 1,9	+3	не визначено	Контроль
7	Кофермент Q10 50 мг/кг	23,9 ± 2,2	+4	не визначено	Контроль
8	Вітамін В6 0,3 мг/кг	24,1 ± 2,5	+5	не визначено	Контроль

9	Вітамін В12 0,25 мг/кг	24,3 ± 2,3	+5	не визначено	Контроль
10	L-карнітин 20 мг/кг	27,8 ± 2,1	+21	не визначено	Контроль
11	Монаколін К Риб'ячий жир	29,2 ± 2,6	+27	не визначено	Контроль
12	Монаколін К Гексакозанол	28,3 ± 2,4	+23	не визначено	Контроль
13	Монаколін К Резвератрол	25,8 ± 2,1	+12	не визначено	Контроль
14	Монаколін К L-карнітин	29,4 ± 2,5	+27	не визначено	Контроль
15	Монаколін К Риб'ячий жир Гексакозанол	30,6 ± 2,6	+33	0,05	Контроль
16	Монаколін К Риб'ячий жир Резвератрол	30,8 ± 2,8	+34	0,05	Контроль
17	Монаколін К Риб'ячий жир L-карнітин	34,5 ± 3,2	+50	0,01	Контроль
18	Риб'ячий жир Гексакозанол Резвератрол	30,6 ± 2,7	+33	0,05	Контроль
19	Риб'ячий жир Гексакозанол L-карнітин	32,6 ± 3,2	+42	0,05	Контроль
20	Риб'ячий жир Резвератрол L-карнітин	32,4 ± 3,4	+41	0,05	Контроль
21	Монаколін К Риб'ячий жир Гексакозанол Резвератрол	32,9 ± 3,1	+43	0,05	Контроль
22	Монаколін К Риб'ячий жир Гексакозанол L-карнітин	34,0 ± 2,9	+47	0,01	Контроль
23	Монаколін К Риб'ячий жир Резвератрол L-карнітин	34,5 ± 3,3	+50	0,01	Контроль
24	Риб'ячий жир Гексакозанол Резвератрол L-карнітин	34,7 ± 3,4	+51	0,01	Контроль
25	Монаколін К Гексакозанол Резвератрол L-карнітин	33,4 ± 3,5	+45	0,05	Контроль
26	Монаколін К Риб'ячий жир Гексакозанол Резвератрол Вітамін В6 Вітамін В12 L-карнітин	34,3 ± 3,2	+49	0,05	Контроль
27	Монаколін К Риб'ячий жир Гексакозанол	34,1 ± 3,0	+48	0,01	Контроль

	Вітамін В6 Вітамін В12 L-карнітин				
28	Риб'ячий жир Гексакозанол Резвератрол Вітамін В6 Вітамін В12 L-карнітин	$33,6 \pm 3,2$	+46	0,01	Контроль
29	Монаколін К Гексакозанол Резвератрол Вітамін В6 Вітамін В12 L-карнітин	$33,8 \pm 3,1$	+47	0,05	Контроль
30	Монаколін К Риб'ячий жир Резвератрол- Вітамін В6 Вітамін В12 L-карнітин	$33,5 \pm 3,3$	+45	0,05	Контроль
31	Монаколін К Риб'ячий жир Гексакозанол Резвератрол Кофермент Q10 L-карнітин	$33,5 \pm 3,2$	+45	0,05	Контроль
32	Монаколін К Риб'ячий жир Гексакозанол Кофермент Q10 L-карнітин	$35,4 \pm 3,6$	+54	0,01	Контроль
33	Риб'ячий жир Гексакозанол Резвератрол Кофермент Q10 L-карнітин	$33,6 \pm 3,2$	+46	0,05	Контроль
34	Монаколін К Гексакозанол Резвератрол Кофермент Q10 L-карнітин	$33,3 \pm 3,3$	+45	0,05	Контроль
35	Монаколін К Риб'ячий жир Резвератрол Кофермент Q10 L-карнітин	$34,5 \pm 3,1$	+50	0,01	Контроль
36	Монаколін К Риб'ячий жир Гексакозанол Резвератрол Кофермент Q10 Вітамін В6 Вітамін В12 L-карнітин	$45,6 \pm 4,6$	+83	0,001	Контроль
			+49	0,01	15
			+39	0,05	21
			+34	0,05	22
			+36	0,05	25
			+33	0,05	26
			+34	0,05	27
			+36	0,05	28
			+36	0,05	31

Результати, наведені вище, ясно демонструють несподіваний синергізм комбінації згідно з даним винаходом у порівнянні з окремими елементами або їх мінімальними комбінаціями.

Нижче наведено кілька прикладів композиції згідно з винаходом.

Композиція 1

- (a) екстракт червоного рису 200 мг
- (b) риб'ячий жир 600 мг
- 5 (c) L-карнітин тартрат 147 мг
- (d) полікосаноли (екстракт цукрової тростини) 10 мг
- (e) резвератрол 10 мг
- (f) кофермент Q10 10 мг
- (g) вітамін B₆ 3 мг
- 10 (h) вітамін B₁₂ 2,5 мкг.

ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

1. Композиція, що містить як активні інгредієнти: (a) екстракт рису, ферментованого *Monascus purpureus*; (b) щонайменше одну жирну кислоту омега-3; (c) L-карнітин або його сіль; та один або більше наступних активних інгредієнтів: (d) щонайменше один полікосанол або природний екстракт, що містить полікосаноли; (e) резвератрол або природний екстракт, що містить резвератрол; (f) кофермент Q10 і (g) щонайменше один вітамін.
2. Композиція за п. 1, що містить як активні інгредієнти: (a) екстракт рису, ферментованого *Monascus purpureus*; (b) щонайменше одну жирну кислоту омега-3; (c) L-карнітин або його сіль; (d) щонайменше один полікосанол або природний екстракт, що містить полікосанол; (e) резвератрол або природний екстракт, що містить резвератрол; (f) кофермент Q10 і, можливо, (g) щонайменше один вітамін.
3. Композиція за п. 1, що містить як активні інгредієнти: (a) екстракт рису, ферментованого *Monascus purpureus*, в дозі від 1 мг до 3000 мг, переважні дози складають від 10 мг до 2000 мг, найбільш переважна доза становить 200 мг; (b) щонайменше одну жирну кислоту омега-3 в дозі від 1 мг до 2000 мг, переважні дози складають від 10 мг до 1000 мг, найбільш переважна доза становить 600 мг; (c) L-карнітин або його сіль в дозі від 1 мг до 3000 мг, переважні дози складають від 10 мг до 1000 мг, найбільш переважна доза становить 100 мг у вигляді внутрішньої солі; (d) щонайменше один полікосанол або природний екстракт, що містить полікосанол, в дозі від 0,1 мг до 1000 мг, переважні дози складають від 1 мг до 100 мг, найбільш переважна доза становить 10 мг; (e) резвератрол або природний екстракт, що містить резвератрол, в дозі від 0,1 мг до 1000 мг, переважні дози складають від 1 мг до 100 мг, переважна доза становить 10 мг; (f) кофермент Q10 в дозі від 0,1 мг до 1000 мг, переважні дози складають від 1 мг до 100 мг, найбільш переважна доза становить 10 мг; (g) вітамін B₆ в дозі від 0,03 мг до 300 мг, переважні дози складають від 0,3 мг до 30 мг, найбільш переважна доза становить 3 мг; та (h) вітамін B₁₂ в дозі від 0,025 мкг до 250 мкг, переважні дози складають від 0,25 мкг до 25 мкг, найбільш переважна доза становить 2,5 мкг.
4. Композиція за п. 1, що містить як активні інгредієнти: (a) екстракт рису, ферментованого *Monascus purpureus*, в дозі 200 мг, яка містить 3 мг монаколіну K; (b) риб'ячий жир в дозі 600 мг, що містить 120 мг DHA і 165 мг EPA; (c) L-карнітину тартрат в дозі 147 мг, що відповідає 100 мг внутрішньої солі L-карнітину; (d) екстракт цукрової тростини, що містить полікосанол в дозі 10 мг; (e) резвератрол в дозі 10 мг; (f) кофермент Q10 в дозі 10 мг; (g) вітамін B₆ в дозі 3 мг і (h) вітамін B₁₂ в дозі 2,5 мкг.
5. Композиція за п. 1 для застосування як агента, що знижує рівні холестерину і тригліцеридів у крові, і для збільшення рівня холестерину ліпопротеїнів високої густини (ЛПВГ).
6. Композиція за п. 1 для застосування з метою запобігання або лікування зміненого ліпідного обміну і супутніх ускладнень, при цьому зазначені ускладнення вибрані з групи, що складається з серцево-судинних, атеросклеротичних та/або тромбоемболічних захворювань.
7. Композиція за п. 1 для застосування як лікарського засобу.
8. Композиція за п. 1 для застосування як харчової добавки.
9. Композиція за п. 1, яка додатково містить інші вітаміни, коферменти, мінеральні речовини і антиоксиданти або активні інгредієнти, що придатні для лікування порушень ліпідного обміну.
10. Композиція за п. 1, яка додатково містить щонайменше один фармацевтично прийнятний носій і/або допоміжну речовину.
11. Композиція за п. 1, що є прийнятною для перорального введення, в рідкій, напіврідкій або твердій формі; в саше, пігулках, флаконах, у вигляді мазі, гелю або в ліпосомі.
12. Композиція за п. 1, в якій сіль L-карнітину вибрана з групи, що складається з хлориду, броміду, оротату, аспартату, кислої солі аспарагінової кислоти, кислої солі лимонної кислоти, цитрату магнію, фосфату, кислої солі фосфорної кислоти, фумарату і кислої солі фумарової

- кислоти, фумарату магнію, лактату, малеату і кислій солі малеїнової кислоти, оксалату, кислій солі щавлевої кислоти, памоату, кислій солі памоевої кислоти, сульфату, кислій солі сірчаної кислоти, глюкозофосфату, тартрату і кислій солі винної кислоти, гліцерофосфату, мукату, тартрату магнію, 2-аміноетансульфонату, 2-аміноетансульфонату магнію, метансульфонату,
- 5 тартрату холіну, трихлорацетату і трифторацетату.
13. Композиція за п. 1, в якій полікосанол вибраний з групи, що складається з триаконтанолу, гексакозанолу, гексаконтанолу, екоктанолу, тетракозанолу, дотриаконтанолу і тетрактанолу.
- 10 14. Композиція за п. 1, в якій полікосанол знаходиться у формі екстракту з природних продуктів, вибраних з групи, що складається з: пшеничних зародків, рисових зародків, цукрової тростини або листя *Ginkgo biloba*.
- 15 15. Спосіб запобігання або лікування зміненого ліпідного обміну і супутніх ускладнень, де зазначені ускладнення вибрані з групи, що складається з серцево-судинних, атеросклеротичних та/або тромбоемболічних захворювань, що включає введення потребуючому цього пацієнту потрібної кількості композиції за п. 1.

Комп'ютерна верстка І. Сковцова

Державна служба інтелектуальної власності України, вул. Василя Липківського, 45, м. Київ, МСП, 03680, Україна

ДП "Український інститут інтелектуальної власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601