



УКРАЇНА

(19) UA (11) 77147 (13) C2  
(51) МПК (2006)

A61K 31/195 (2006.01)

A61K 31/375

A61K 33/14

A61P 9/00

A61P 11/00

A61P 27/00

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ  
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ

## ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

**(54) ЗАСТОСУВАННЯ БІОХІМІЧНИХ РЕЧОВИН ДЛЯ ОДЕРЖАННЯ КОМПОЗИЦІЙ ДЛЯ ЗАПОБІГАННЯ ТА ЛІКУВАННЯ ДЗВОНУ У ВУХАХ ТА АСТМИ, ФАРМАЦЕВТИЧНА КОМПОЗИЦІЯ**

1

2

(21) 2001064163

(22) 15.06.2001

(24) 15.11.2006

(31) 00112811.5

(32) 16.06.2000

(33) EP

(46) 15.11.2006, Бюл. № 11, 2006 р.

(72) Рас Маттіас, US

(73) Рас Маттіас, US

(56) US, A, 5 650 418, 22.07.1997

US, A, 5 891 459, 06.04.1999

WO, A, 91/19488, 26.12.1991

GB, A, 2 029 220, 19.03.1980

GB, A, 2 268 871, 26.01.1994

US, A, 5 626 883, 06.05.1997

(57) 1. Застосування композиції біохімічних речовин, що містить:

а) принаймні одну сполуку аскорбату, вибрану з групи, що складається з аскорбінової кислоти, фармацевтично прийнятних аскорбатів та/або їх сумішей;

б) принаймні одну сполуку аргініну, вибрану з групи, що складається з гідрохлориду аргініну, фармацевтично прийнятних солей аргініну та/або їх сумішей;

в) принаймні одну сполуку магнію, вибрану з магнію або фармацевтично прийнятних солей магнію та/або їх сумішей

для виготовлення фармацевтичної композиції для лікування дзвону у вухах або астми.

2. Застосування за п. 1, де композиція містить аскорбінову кислоту, аскорбілпальмітат, суміш  $\beta$ -,  $\gamma$ -,  $\delta$ -токоферолів,  $\beta$ -каротин, біотин, аскорбат кальцію, цитрат кальцію, гліцинат кальцію, суміш каротиноїдів ( $\alpha$ -каротин, лютеїн, зеа- та криптоксантин), холекальциферол, гліцинат хрому, цитрат біофлаваноїдів, коензим Q10, гліцинат міді, ціанокобаламін, D- $\alpha$ -токоферол, D-пантотенат кальцію, дикальцій фосфат, фолієву кислоту, інозитол, L-

аргінін, L-карнітин, L-цистеїн, L-лізин, L-пролін, L-селенометіонін, аскорбат магнію, цитрат магнію, гліцинат магнію, хелат магнію, гліцинат молібдену, ніацин, ніацинамід, хелат калію, пікногенол, піридоксин, рибофлавін, тіамін та гліцинат цинку.

3. Застосування за п. 1, де композиція біохімічних речовин додатково містить одну або більше сполук, вибраних з аскорбінової кислоти, аскорбілпальмітату, суміші  $\beta$ -,  $\gamma$ -,  $\delta$ -токоферолів,  $\beta$ -каротину, біотину, аскорбату кальцію, цитрату кальцію, гліцинату кальцію, суміші каротиноїдів ( $\alpha$ -каротин, лютеїн, зеа- та криптоксантин), холекальциферолу, гліцинату хрому, цитрату біофлаваноїдів, коензиму Q10, гліцинату міді, ціанокобаламіну, D- $\alpha$ -токоферолу, D-пантотенату кальцію, дикальцій фосфату, фолієвої кислоти, інозитолу, L-аргініну, L-карнітину, L-цистеїну, L-лізину, L-проліну, L-селенометіоніну, аскорбату магнію, цитрату магнію, гліцинату магнію, хелату магнію, гліцинату молібдену, ніацину, ніацинамід, хелату калію, пікногенолу, піридоксину, рибофлавіну, тіаміну та гліцинату цинку.

4. Застосування за будь-яким з пп. 1-3, де згадану композицію призначають пацієнту у формі таблеток, пігулок, ін'єкцій, інфузій, інгаляцій або супозиторіїв.

5. Композиція біохімічних речовин, що містить аскорбінову кислоту, аскорбілпальмітат, суміш  $\beta$ -,  $\gamma$ -,  $\delta$ -токоферолів,  $\beta$ -каротин, біотин, аскорбат кальцію, цитрат кальцію, гліцинат кальцію, суміш каротиноїдів ( $\alpha$ -каротин, лютеїн, зеа- та криптоксантин), холекальциферол, гліцинат хрому, цитрат біофлаваноїдів, коензим Q10, гліцинат міді, ціанокобаламін, D- $\alpha$ -токоферол, D-пантотенат кальцію, дикальцій фосфат, фолієвої кислоти, інозитол, L-аргінін, L-карнітин, L-цистеїн, L-лізин, L-пролін, L-селенометіонін, аскорбат магнію, цитрат магнію, гліцинат магнію, хелат магнію, гліцинат молібдену,

(13) C2

(11) 77147

(19) UA

ніацин, ніацинамід, хелат калію, пікногенол, піридоксин, рибофлавін, тіамін та гліцинат цинку.

6. Композиція за п. 5, що є фармацевтичною композицією.

Даний винахід, у цілому, пов'язаний з запобіганням та лікуванням симптомів, зумовлених скороченням клітин гладеньких м'язів в органах тіла людини.

Причина багатьох захворювань залишається невідомою. Серед таких захворювань невідомого походження найбільш поширеними є високий кров'яний тиск, астма, глаукома та дзвін у вухах. У випадку високого кров'яного тиску один з найбільш видатних підручників з медицини, Harrison's Principles of Internal Medicine, констатує, що причина захворювання є невідомою у 90% пацієнтів. Кілька сотень мільйонів людей в усьому світі страждає на цей розлад, а економічні втрати суспільства від незмогивилікувати це захворювання дійсно дуже значні.

Декілька мільйонів людей в усьому світі страждає на бронхіальну астму (астму). На своїй пізній стадії астма є такою, що підриває здоров'я, ведучи до нездатності до праці та соціальної ізоляції. Причина цього захворювання залишається невідомою, навіть зважаючи на причетність до цього алергенів, генетичних перебудов та фізіологічних факторів. Загальний патологічний механізм цього захворювання полягає в затрудненні вентиляції каналів у легенях (бронхіолах) та у закупорці альвеол, де відбувається оксигенація. Проте, клітинні механізми, які ініціюють таке затруднення, спричинюючи, таким чином, астму, до цих пір залишаються незрозумілими.

Дзвін у вухах є однією з форм розладу слуху, що у більшості випадків виникає раптово без попереджувачих провісників. Вважають, що більше одного мільйону пацієнтів в усьому світі страждає від дзвону у вухах та пов'язаного з ним розладу слуху. Походження та патогенез цього захворювання є невідомими, і на сьогоднішній день немає ефективної терапії для покращення слухової здатності у пацієнтів, що страждають на дзвін у вухах. Тому багато таких пацієнтів страждають роками та десятиріччями від розладу слуху часто з руйнівними наслідками для здатності працювати та для їх соціального життя.

Вважається, що різноманітність, можливо, різних симптомів, що виникають у різних органах, зумовлена біохімічною дисфункцією одного і того ж типу клітин, що називаються клітинами гладеньких м'язів. Цей тип м'язових клітин нечутливий до свідомого контролю, що на протипагу цьому властиве м'язам рук або ніг. Власні метаболічні функції клітин гладеньких м'язів являються, таким чином, ключовими у вирішенні проблем в усіх тих органах, в яких клітини гладеньких м'язів грають критичну функціональну роль.

У випадку астми вважається, що можна знайти загальний клітинний механізм. Стінки бронхіол та альвеолярні канали містять шар клітин гладеньких м'язів. Якщо ці клітини будуть скорочуватись - спонтанно або ініційовано - діаметр цих легеневи-

х протоків буде зменшуватись, що призведе до зменшення вентиляції та оксигенації. Таким чином, у пацієнта будуть виникати типові симптоми астми та/або обструктивного легеневого захворювання.

У випадку дзвону у вухах та розладу слуху, можливо, що розлади слуху спричинені спазмом клітин гладеньких м'язів, які формують внутрішню вистілку кровоносних судин, що відповідає за забезпечення повітрям та за інервацію, що медіює акустичні сигнали. Крім того, вважається, що спазм цих клітин гладеньких м'язів у повітряних капілярах спричинюється відсутністю коферментів та інших біоенергетичних молекул, що є суттєвими для оптимальної метаболічної функції цих клітин.

Не знайдено жодного більш раннього опису цієї концепції у науковій літературі.

Сьогодні зроблено певний прогрес у розумінні метаболізму клітин та ролі певних біохімічних сполук у підтриманні їх власної функції. Тому корегування дисфункції метаболізму клітин гладеньких м'язів може бути ключовим при запобіганні та лікуванні різноманітних станів, що мають місце у різних органах.

Крім того, було встановлено, що клітинна дисфункція може зумовлювати дефіцит певних біохімічних сполук, що необхідні як коферменти у циклі трикарбонових кислот, так званому циклі Кребса, у дихальному ланцюгу та для інших метаболічних функцій у клітинах гладеньких м'язів. Симптоми, яким можна потенційно запобігати та які можна лікувати, включають, але не обмежені, наступними органами та захворюваннями:

кровоносні судини, легені, очі, сечо-статевий тракт, шлунково-кишковий тракт

високий кровоносний тиск, стенокардія, дзвін у вухах, імпотенція, астма та інші форми обструктивних захворювань легень, глаукома та інші форми збільшення очного тиску, передменструальний синдром, безплідність, спазми сечовивідного каналу, уретри, гикавка, кишкові крампи, спазм жовчного протока.

Таким чином, предметом даного винаходу є призначення композиції біохімічних речовин пацієнтові, що страждає від симптомів, що згадані вище, але не обмежені останніми, які включають сполуки різноманітних вітамінів, різноманітні амінокислоти та різні слідові елементи.

Крім того, предметом винаходу є призначення пацієнтові композиції біохімічних речовин, що складаються з, принаймні, однієї аскорбатної сполуки, вибраної з групи, що складається з аскорбінової кислоти, фармацевтично прийнятних аскорбатних солей та/або суміші останніх.

В іншому втіленні даний винахід полягає у призначенні пацієнтові композиції біохімічних речовин, що складається з однієї аскорбатної сполуки, сполуки аргініну, вибраної з групи, що складається з гідрохлориду аргініну, фармацевтично прийнятної солі аргініну та/або суміші останніх.

Ще одним предметом винаходу є призначення пацієнтові біохімічних речовин, подібних аскорбіновій кислоті, аскорбіл пальмітату, суміші бета-, гамма-, дельта-токоферолів, бета-каротину, біотину, аскорбату кальцію, цитрату кальцію, гілцинату кальцію, суміші каротиноїдів: (альфа каротину, лютеїну, зеа-, криптоксантину), холекальциферолу, гліцинату хрому, цитрусовим біофлавоноїдам, коензиму Q10, гліцинату міді, цианокобаламіну, d-альфа-токоферолу, d-пантотенату кальцію, дикальцій-фосфату, фолієвій кислоті, інозітолу, L-аргініну, L-карнітину, L-цистеїну, L-лізину, L-проліну, L-селенометіоніну, аскорбату магнію, цитрату магнію, гліцинату магнію, хелату магнію, гліцинату молібдену, ніацину, ніацинамід, хелату калію, пікногенолу, піродоксину, рибофлавіну, тіаміну, гліцинату цинку, незалежно від дозування компонентів, що додаються.

Ще один аспект даного винаходу полягає у призначенні пацієнтові композиції біохімічних речовин, при цьому ці прописи можуть забезпечуватись для пацієнта у формі таблеток, пігулок, ін'єкцій, інфузій, інгаляцій, супозиторіїв або інших фармацевтично прийнятних носіїв та/або способів доставки.

Цю концепцію клінічно перевіряли для декількох вище згаданих симптомів, зокрема, високого кров'яного тиску, астми та дзвону у вухах.

Лікування такими композиціями біохімічних речовин приводило до принаймні часткової значної релаксації клітин гладеньких м'язів, результатом чого було збільшення діаметру великих артерій (наприклад, аорти), зниження підвищеного кров'яного тиску, збільшенню артерій середнього розміру (наприклад, коронарних артерій), результат також полягав у послабленні стенокардії, у збільшенні діаметру артерій та капілярів (наприклад, артерій вуха), що приводило до покращення слуху, релаксація клітин гладеньких м'язів у легеневих бронхіолах та альвеолах, призводячи до збільшення дихального шляху і до подальшого зменшення симптомів астми, до розслаблення каналівних систем очей, призводячи до збільшення діаметру, наприклад, слізних каналів, зменшуючи очний тиск, що веде до зменшення ризику глаукоми та сліпоти, до розслаблення клітин гладеньких м'язів яйцеводів та матки, що призводить до розслаблення м'язової тканини, покращуючи здатність до запліднення та зменшуючи симптоми передменструального синдрому, до розслаблення клітин гладеньких м'язів жовчних протоків, сечоводів та сечовивідного каналу, збільшуючи діаметр протоків, що веде до зменшення ризику болювого спазму, зумовленого каменями або нирковими каменями. Розкриваючи бажані втілення даного винаходу, наступні приклади забезпечують тільки ілюстрацію, і не призначені для обмеження винаходу будь-яким чином.

#### Приклади

У цьому прикладі наведені нижче композиції біохімічних речовин призначали пацієнтам у добовій кількості одиниць речовини.

Біохімічна речовина	Одиниці	Кількість
Аскорбінова кислота	мг	680
Аскорбіл пальмітат	мг	620
Суміш β-, γ-, δ-токоферолів	мг	22

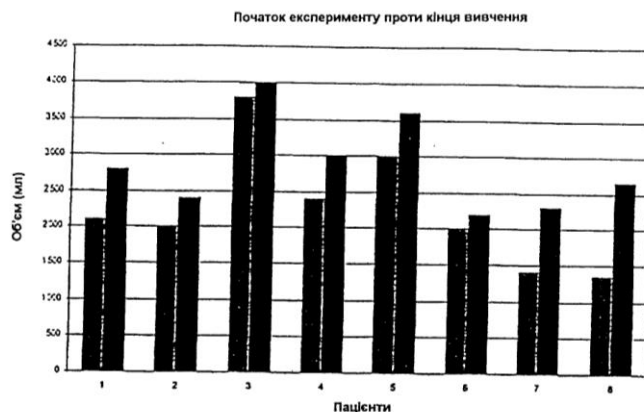
β-каротин	М.О.	1665
Біотин	мкг	65
Аскорбат кальцію	мг	1050
Цитрат кальцію	мг	200
Гліцинат кальцію	мг	35
Суміш каротиноїдів (α-каротин, лютеїн, Зеа-, криптоксантин)	мкг	50
Холекальциферол	М.О.	130
Гліцинат хрому	мкг	10
Цитрат біофлавоноїдів	мг	650
Коензин Q10	мг	7
Гліцинат міді	мкг	330
Ціанокобаламін	мкг	20
d-α-токоферол	М.О.	230
d-пантотенат кальцію	мг	40
Дикальцій фосфат	мг	15
Фолієва кислота	мкг	90
Інозітол	мг	35
L-аргінін	мг	790
L-карнітин	мг	35
L-цистеїн	мг	35
L-лізин	мг	110
L-пролін	мг	110
L-селенометіонін	мкг	20
Аскорбат магнію	мг	1050
Цитрат магнію	мг	400
Гліцинат магнію	мг	40
Хелат магнію	мкг	1300
Гліцинат молібдену	мкг	4
Ніацин	мг	10
Ніацинамід	мг	35
Хелат калію	мг	20
Пікногенол	мг	7
Піродоксин	мг	10
Рибофлавін	мг	7
Тіамін	мг	7
Гліцинат цинку	мг	7
мг=міліграми		
мкг=мікрограми		
М.О.=міжнародні одиниці		

Проте, композиція біохімічних речовин згідно з цим прикладом може варіювати по своїх індивідуальних компонентах, які можуть бути іншими, ніж ті, що використовувались, без співвіднесення до їх кількостей, що більш, ніж на 80% ідентична з наведеними речовинами. Крім того, кількості індивідуальних інгредієнтів, що забезпечуються кожного дня, можуть бути не менші, ніж 10% та не більші, ніж 1000% кількостей, як представлено у прикладі.

Концепцію даного винаходу перевіряли у клінічному дослідженні з 8 пацієнтами, що страждають на астму. Ці пацієнти одержували біохімічні сполуки, наведені вище, як добову дозу протягом чотирьох місяців. На початку та у кінці вивчення вимірювали об'єм легень у кожного пацієнта. Під час вивчення пацієнтів, що страждають на астму, спостерігали збільшення об'єму їх легень у середньому більше, ніж на 20%. Найбільш значним результатом цього вивчення було виявлення того факту, що значення об'єму легень збільшувалось більше для тих пацієнтів, що мали найнижчу базову лінію об'єму, що свідчить про те, що ця терапія є особливо цінною для пацієнтів, що страждають на тяжку форму астми та тяжке порушення дихання, як це показано у таблиці 1 нижче.

Таблиця 1

Зміни в об'ємі легень



Концепція даного винаходу була перевірена у клінічному вивченні з 18 пацієнтів, що страждають дзвоном у вухах протягом чотирьох місяців. Слухова здатність була об'єктивно документована шляхом аудіометрії. Результати вимірювання аудіометрії до/після лікування представлені у таблиці 2, що наведена нижче.

Було документально підтверджено, що п'ять пацієнтів мали невелике покращення або не мали такого своєї слухової здатності (0-10 децибел [dB]), вісім пацієнтів мали покращення між 10 та 20 dB, два пацієнти між 20 та 30 dB, два пацієнта між 30 та 40 dB, та один пацієнт покращення слухової здатності між 40 та 50 dB.

Таблиця 2



Зараз є очевидним, що призначення композицій пацієнтам, що мають ризик, та тим, що страждають від станів, зумовлених, принаймні, частково скороченням клітин гладеньких м'язів в органах тіла. Проте розкриті бажані втілення та приклади ніяким чином не обмежують даний винахід, але бажаними є втілення, що розкриті у пунктах формули винаходу, наведених далі, та їх еквівалентах.