



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **76444** (13) **C2**
(51) **МПК**

A61K 31/194 (2006.01)

A61K 31/122 (2006.01)

A61K 31/198 (2006.01)

A61K 38/41 (2006.01)

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ

ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) ЗАСТОСУВАННЯ КОМПОЗИЦІЇ БІОХІМІЧНИХ СПОЛУК, ВТЯГНУТИХ В БІОЕНЕРГЕТИЧНИЙ МЕТАБОЛІЗМ КЛІТИН, ДЛЯ ЗАПОБІГАННЯ ТА ТЕРАПІЇ ЗАХВОРЮВАНЬ

1

2

(21) 2003087690

(22) 14.02.2002

(24) 15.08.2006

(86) PCT/EP02/01545, 14.02.2002

(31) 60/268,825

(32) 14.02.2001

(33) US

(46) 01.08.2006, Бюл. № 8, 2006 р.

(72) Пат Маттіас, DE

(73) Пат Маттіас, DE

(56) WO 99 21565 A (BLASS JOHN P ; CORNELL RES FOUNDATION INC (US)) 6 May 1999 (1999-05-06)

WO 02 58488 A (N.V.NUTRICIA) August 2002 (2002-08-01)

GB 2 322 551 A (WAUGH WILLIAM H) September 1998 (1998-09-02)

EP 0 747 035 A (BEIERSDORF AG) 11 December 1996 (1996-12-11)

WO 97 09975 A (BEIERSDORF AG ;SAUERMANN GERHARD (DE)) 20 March 1997 (1997-03-20)

WO 95 15147 A (BEIERSDORF AG ;ENNEN JOACHIM (DE); SAUERMANN GERHARD (DE); STAEB F) 8 June 1995 (1995-06-08)

US 5 378 722 A (MADSEN DAVID C ET AL) 3 January 1995 (1995-01-03)

JP 2000 128784 A (KURESSENDO CORPORATION:KK), 9 May 2000 (2000-05-09)

US 5 904 924 A (GAYNOR MITCHELL L ET AL) 18 May 1999 (1999-05-18)

WO 95 12991 A (GRAMINEER AB ;SEMPER AB (SE); OLIN THOMAS (SE)) 18 May 1995 (1995-05-18)

EP 0 617 958 A (TOPOROV JURY M ;BURBENS KAYA NATALYA M (RU); KALANTAR IRINA LVOVNA) 5 October 1994 (1994-10-05)

WO 94 14458 A (ABBOTT LAB) 7 July 1994 (1994-07-07)

US 4 981 687 A (FREGLY MELVIN J ET AL) 1 January 1991 (1991-01-01)

US 5 328 701 A (RICHMOND JOHN E ET AL) 12 July 1994 (1994-07-12)

WO 96 40167 A (ORGAN INC ;LIFE RESUSCITATION TECH (US)) 19 December 1996 (1996-12-19)

DE 39 43 424 A (NEPHRO MEDICA PHARMA) 4 July 1991 (1991-07-04)

WO 93 23027 A (VINNARS ERIK AB ;VINNARS ERIK (SE); WERNERMAN JAN (SE)) 25 November 1993 (1993-11-25)

EP O 146 742 A (EISAI CO LTD) 3 July 1985 (1985-07-03)

(57) 1. Застосування композиції двох або більшої кількості наступних біохімічних речовин: сукцинату, фумарату, L-малату, альфа-кетоглутарату при виготовленні фармацевтичної композиції для лікування нейромускульних розладів, енцефалопатії, неврологічних розладів, обумовлених дефіцитом фумарази, та нейродегенеративних захворювань, обумовлених дефіцитом аконітази, 2-кетоглутаратдегідрогенази або сукцинатдегідрогенази.

2. Застосування композиції двох або більшої кількості наступних біохімічних речовин: цитрату, цисаконітату, ізоцитрату, оксалсукцинату, альфа-кетоглутарату, сукцинілкоферменту A, сукцинату, фумарату, L-малату, оксалацетату, а також ацетилкоферменту A та пірувату при виготовленні фармацевтичної композиції для лікування нейромускульних розладів, енцефалопатії, неврологічних розладів, обумовлених дефіцитом фумарази, та нейродегенеративних захворювань, обумовлених дефіцитом аконітази, 2-кетоглутаратдегідрогенази або сукцинатдегідрогенази.

3. Застосування композиції двох або більшої кількості наступних біохімічних речовин: коферменту Q-10 (убіхінону), убігідрохінону (убіхінолу), інших сполук родини убіхінону/убіхінолу, гему а (частина цитохрому а), гему b (частина цитохрому b) та гему c (частина цитохрому c) при виготовленні фармацевтичної композиції для лікування нейромускульних розладів, енцефалопатії, неврологічних розладів, обумовлених дефіцитом фумарази, та нейродегенеративних захворювань, обумовлених дефіцитом аконітази, 2-кетоглутаратдегідрогенази

(13) **C2**

(11) **76444**

(19) **UA**

або сукцинатдегідрогенази.

4. Застосування композиції будь-якої або усіх наступних біохімічних сполук: цитруліну, аргінінсукцинату, аргініну, орнітину та аспартату при виготовленні фармацевтичної композиції для лікування нейромускульних розладів, енцефалопатії, неврологічних розладів, обумовлених дефіцитом фумарази, та нейродегенеративних захворювань, обумовлених дефіцитом аконітази, 2-кетоглутаратдегідрогенази або сукцинатдегідрогенази.

5. Застосування композиції за будь-яким з пунктів 1-4, яка також включає будь-яку або усі наступні біохімічні сполуки: ліпоєву кислоту, ліпоамід, ацетилліпоамід, лізин, карнітин, аскорбат, тіамін, рибофлавін, нікотинову кислоту, ніацинамід, пантотенат, нікотинамідаденіндинуклеотид (NAD), від-

новлений нікотинамідаденіндинуклеотид (NADH), нікотинамідаденіндинуклеотидфосфат (NADP), відновлений NADP (NADPH), хінолінат (NAD/NADP попередник), флавінаденіндинуклеотид (FAD), відновлений флавінаденіндинуклеотид (FADH), флавінмононуклеотид (FMN), відновлений флавінмононуклеотид (FMNH₂), аденозиндифосфат (ADP), аденозинтрифосфат (ATP), гуанозиндифосфат (GDP), гуанозинтрифосфат (GTP), магній (Mg⁺⁺), кальцій (Ca⁺⁺), марганець (Mn⁺⁺), міді-заліза сульфат-молібдат.

6. Застосування композиції біохімічних сполук за будь-яким з пунктів 1-5, де така композиція вводиться пацієнтові у формі таблеток, пігулок, ін'єкцій, інфузій, інгаляцій, супозиторіїв або інших прийнятних носіїв або засобів доставки.

Крім того, щонайменше одне сопло виконане орієнтованим практично перпендикулярно до поздовжньої осі.

Крім того, перший засіб подачі має два сопла, кожне з них орієнтовано практично перпендикулярно до поздовжньої осі, причому два сопла розташовані одне відносно іншого під кутом 180 градусів.

Крім того, сопло в другому засобі подачі орієнтоване вздовж поздовжньої осі.

Крім того, перший засіб подачі має першу довжину, а другий засіб подачі має другу довжину, де друга довжина є меншою за першу довжину, причому перший і другий засоби подачі приєднані до спільного колектора.

Відповідно до даного винаходу також забезпечується пристрій для очищення внутрішніх каналів в лопатевій частині деталі двигуна, яка має щонайменше два канали, який включає:

перший зонд, для введення в перший внутрішній канал, найближчий до передньої крайки лопатевої частини;

другий зонд, для введення в другий внутрішній канал, найближчий до задньої крайки лопатевої частини;

причому перший зонд має першу поздовжню вісь і щонайменше одне сопло, перпендикулярне до першої поздовжньої осі.

Крім того, перший зонд має два сопла, які розташовані одне відносно іншого під кутом 180 градусів.

Крім того, кожне з сопл орієнтоване перпендикулярно до першої поздовжньої осі.

Крім того, канал, найближчий до передньої крайки, має отвір, що перетинається з каналом, найближчим до задньої крайки; причому другий зонд має більшу довжину, ніж відстань від кореневої частини лопаті до перетину зазначеної отвору і каналу, найближчого до задньої крайки; і перший зонд має довжину більшу за довжину другого зон-

да.

Крім того, другий зонд має кінчик і сопло у кінчику, де сопло у другому зонді орієнтоване вздовж поздовжньої осі другого зонда, причому перший і другий зонди приєднані до спільного колектора.

Також забезпечується спосіб очищення внутрішніх каналів усередині деталі турбінного двигуна, яка має щонайменше два канали, у якому:

беруть пристрій, що включає перший засіб для подачі очисної рідини у перший з внутрішніх каналів та другий засіб для подачі очисної рідини у другий з внутрішніх каналів, де перший засіб має першу поздовжню вісь і щонайменше одне сопло, орієнтоване

Даний винахід відноситься до композицій біохімічних сполук, втягнених у біоенергетичний метаболізм живих клітин та до способу їх використання для запобігання та терапії захворювань та інших станів здоров'я у людини та тварин.

Той факт, що багато захворювань людини розвиваються на клітинному рівні, є давно встановленим. „Клітинна патологія" Рудольфа Вірхова (1854) стала головним принципом патології. Незважаючи на те, що було, таким чином, визначене місцезнаходження початку цих захворювань - клітина - залишились недостатньо зрозумілими різноманітні механізми, що служать причиною неправильної роботи клітини.

Життя неможливе без достатнього рівня біоенергії, що створюється на клітинному рівні. За допомогою ряду метаболічних шляхів білки, вуглеводи та жири перетворюються на аденозинтрифосфат (ATP). Наявність оптимальної кількості клітинної енергії є передумовою здоров'я. При нормальних станах, наприклад, у молодих та здорових особин, клітини організму створюють оптимальну для підтримання різноманітних функцій організму кількість клітинної енергії.

З віком та при патологічних станах клітини організму часто не здатні до забезпечення достат-

нього рівня енергії для підтримання фізіологічних функцій організму, незважаючи на оптимальне споживання їжі. Крім того, було ідентифіковано декілька спадкових захворювань, при яких ферменти метаболізму клітинної енергії є ураженими, що веде до неврологічних захворювань та інших клінічних проявів.

Один з таких патологічних механізмів, що залишаються нез'ясованими, полягає у дефіциті або відсутності біоенергії у клітині. При фізіологічних умовах біоенергія клітини забезпечується цукрами, білками та жирами, що катаболізуються у клітині. Загальні шляхи катаболізму їжі для одержання біоенергії у формі АТФ представляють собою цикл трикарбонових кислот, або цикл лимонної кислоти (цикл Кребса), та подальший шлях метаболізму клітинної енергії, клітинний дихальний ланцюг (дихальний ланцюг), а також тісно пов'язаний з ними цикл сечовини.

Основні компоненти цих біохімічних шляхів метаболізму були розкриті, та вони підсумовані на Фіг.1-3. Незважаючи на те, що біохімічна структура цих сполук є відомою, у даний час вони не використовуються у медицині як запобіжні та терапевтичні агенти. Я не знайшов жодного підручника з медицини, що рекомендує використання цих сполук для запобігання та/або терапії захворювань у пацієнтів.

Можливість дефіциту однієї або більшої кількості сполук циклу Кребса, дихального циклу та циклу сечовини також підтверджується тим фактом, що ці біохімічні шляхи метаболізму втягують велику кількість ферментативних етапів. Нещодавно було охарактеризоване перше молекулярне захворювання, що пов'язане з недостатністю ферментів циклу Кребса. Генетичні порушення одного або більшої кількості втягнених у цей процес ферментів та/або одного або більше коферментів неминуче приводять до дефіциту однієї або більшої кількості біохімічних сполук цих шляхів метаболізму.

Нещодавно було успішно використано декілька коферментів (наприклад, тіамін, нікотинову кислоту, аскорбінову кислоту, рибофлавін, Mg^{++}) циклу Кребса при запобіганні та допоміжному лікуванні деяких станів. Проте немає самих по собі біохімічних сполук циклу Кребса, дихального ланцюга та тісно пов'язаного з ними циклу сечовини.

Було знайдено (Stumpf et al. Friedreich ataxia: III. Mitochondrial Malic Enzym Deficiency, *Neurology* 1982; 32: 221-7), що багато нервово-м'язових розладів можуть мати в своїй основі мітохондріальні метаболічні дефекти, які супроводжуються зменшенням мітохондріальної ферментативної активності, що бере участь у перетворенні яблучної кислоти. Далі було виявлено (Walker et al., *Journal of Inherited Metabolism Disorder* 12 (1989), 331-332; Gellera et al., *Neurology* 1990,40 (3 Pt 1): 495-9; Bourgeron et al., Mutation of the fumerase gene in two siblings with progressive encephalopathy and fumerase deficiency, *Journal of Clinical Investigations* 1994 June; 93 (6): 2514-8; Narayanan et al., Congenital fumerase deficiency presenting with hypothermia and areflexia, *Journal of Children Neurologic* 1996 May; 11 (3): 252-55; Coughlin et al., Molecular analysis and prenatal diagnosis of human

fumerase deficiency, *Mol. Genet. Meta.* 1998 April; 254-62; Zinn et al., Abnormalities in succinal purins in fumerase deficiency), що нестача фумаратгідратази викликає тяжкі неврологічні пошкодження, а також, що дефіцит фумарази представляє собою аутосомальну рецесивну енцефалопатію, що зачіпає як мітохондріальні ферменти, так і ферменти цитозолу. Також було показано, що нестача аконітатгідратази та 2-кетоглутаратдегідрогенази, а також нестача сукцинатдегідрогенази може відповідати за нейродегенеративні захворювання (Drugge J. *Med. Genet.* 1995 May; 32 (5): 344-7, Hereditary myopathy with legtic archdiocese, succinate dehydrogenase and aconitase deficiency; Dunkelman et al. *Neuropediatric* 2000 February; 31 (1): 35-8; 2-ketoglutarate dehydrogenase deficiency with intermittents to ketoglutaric aceturia). Було запропоновано, що енцефаломіопатія, кардіоміопатія та інші неврологічні захворювання можуть виникати завдяки спадковим або набутим мутаціям ДНК, що кодує ферменти, які каталізують проміжні етапи у біоенергетичному метаболізмі, зокрема, у циклі Кребса, дихальному ланцюгу та циклі сечовини. Багато з цих неврологічних розладів було найдено такими, що приводять до смерті.

Очевидно, що описані вищі дефіцити не обмежені неврологічними розладами, але відображають важливість біоенергетичного метаболізму клітин та дефіцитів шляхів такого метаболізму, що представляють собою цикл Кребса, дихальний ланцюг та цикл сечовини. Такі дефіцити ведуть до відсутності біоенергії, що, таким чином, спричинює не тільки неврологічні ефекти, але відповідають також за усі види захворювань людини, включаючи стани серцевої недостатності. Найбільш загальна форма, ідіопатична кардіоміопатія, спричинюється клітинними порушеннями роботи мільйонів серцевих міоцитів. Найбільш часта причина цього порушення полягає у недостатній кількості клітинної енергії, що позбавляє міоцити основної енергії для функціонування серцевого насосу.

Таким чином, існує необхідність у способах та композиціях для запобігання та лікування неправильного функціонування системи біоенергетичного метаболізму клітин.

Оскільки було відкрито, що генетичні дефекти зачіпають цикл Кребса та інші цикли метаболічної енергії клітин, представляється очевидним знайти засоби та способи для виправлення успадкованих та набутих мутацій генів, що кодують ферменти, важливі для компенсації дефіцитів в циклі Кребса та інших метаболічних енергетичних циклах. Незважаючи на те, що генна технологія стає все більш розвиненою, вона все ще залишається надзвичайно теоретичною та такою, що може викликати порушення функціонування та спричинювати невідомі побічні ефекти.

З іншого боку, представляється очевидним компенсувати такі дефіцити в біоенергетичному метаболізмі шляхом введення відсутніх компонентів в організм. Проте, незважаючи на те, що шляхи біоенергетичного метаболізму, зокрема, цикл Кребса, були відкриті багато років тому, метаболізм біоенергії представляє собою дуже складний процес, який має місце, в основному, в закритій сис-

темі. У скелетній мускулатурі основна роль циклу трикарбонових кислот полягає у забезпеченні відновлювальних еквівалентів електронно-транспортного ланцюга для синтезу АТФ та для функціонування як закритого циклу з суттєво повним окисненням до двоокису вуглецю поступаючих вуглецевих скелетів. У печінці цикл трикарбонових кислот функціонує як відкритий цикл з вуглецевими скелетами, що вступають та виходять з циклу на різних кінцях, для забезпечення субстратів для біосинтетичних процесів у мітохондріях та цитозолі (Zinn et al., Fumerase Deficiency: The new cause of mitochondrial encephalomyopathy, the New England Journal of Medicine, Volume 315, August 21, 1986).

Таким чином, дефіцити основних біохімічних компонентів циклу Кребса, циклу сечовини та/або дихального ланцюга не розуміються як ті, що є причинним фактором або фактором, що сприяє патології захворювання. Крім того, зараз не існує відомого запобіжного або терапевтичного рецепта, що містить комбінації біохімічних сполук цих шляхів метаболізму. Незважаючи на те, що ці дефіцити були відкриті багато років тому, вважається упередженням вводити сполуки для компенсації таких дефіцитів завдяки описаному факту, що такі цикли є закритими або дозволяють проводити втручання тільки обмеженими хімічними композиціями, подібними вуглецевим скелетам.

Несподівано я виявив, що певні композиції сполук, які компенсують дефіцит ферментів у метаболічних циклах, є здатними до відновлення успадкованих або набутих дефектів, незважаючи на те, що невідомо, яким шляхом ці сполуки стають ефективними, вступають у ці шляхи або впливають різними шляхами. Я також виявив, що немає необхідності виявляти, на якому проміжному етапі таких циклів існує дефіцит, і, таким чином, композиції сполук можуть використовуватися для компенсації можливої нестачі ферментів, незважаючи на те, де існують такі нестачі. Оскільки я використовував такі композиції, які не містять сполук, що спричиняють відомих побічних ефектів, та які не є необхідними для компенсації та екскретуються без будь-якої шкоди.

Таким чином, метою даного винаходу є одержання композицій та способів для подолання таких дефіцитів.

Цей винахід характеризується композицією біохімічних сполук, втягнених у біоенергетичний метаболізм живих клітин, та способами їх застосування для запобігання та терапії захворювань та інших станів здоров'я людини та тварини.

Оскільки відсутність клітинної біоенергії є важливим патологічним механізмом, існує необхідність забезпечення композиції біохімічних сполук, втягнених у цикл Кребса, дихальний ланцюг та/або цикл сечовини.

Така композиція біохімічних сполук цих біохімічних шляхів може забезпечити суттєві біоенергетичні молекули, що можуть підтримувати оптимальний рівень клітинного енергетичного метаболізму у клітинах, і, таким чином, роблять свій внесок у запобігання та терапію порушення роботи та захворювань.

Я не знайшов жодного більш раннього опису

такої композиції біохімічних сполук, а також їх терапевтичного застосування, у науковій літературі.

Деталі одного або більшої кількості втілень винаходу представлені на малюнках, що супроводжують винахід, та в описі, який приведений нижче. Інші ознаки, об'єкти та переваги винаходу будуть зрозумілі з опису та малюнків, а також з пунктів формули.

Даний винахід характеризується застосуванням біохімічних проміжних сполук циклу Кребса та/або дихального ланцюга для запобігання та терапії, самостійно або у комбінації з біохімічними кофакторами

а) Цикл Кребса

Біохімічні проміжні сполуки циклу Кребса представляють собою цитрат, цис-аконітат, ізоцитрат, оксалсукцинат, альфа-кетоглутарат, сукциніл-кофермент А, сукцинат, фумарат, малат, оксалацетат, а також біохімічні сполуки, що є безпосередніми попередниками циклу Кребса, зокрема, ацетил-кофермент А та піруват.

За важливістю цих сполук для енергетичного метаболізму вони поділені на дві категорії для цілей винаходу:

А. Категорія А (Таблиця 1): сукцинат, фумарат, L- малат, альфа-кетоглутарат.

В. Категорія В (Таблиця 2): цитрат, цис-аконітат, ізоцитрат, оксалсукцинат, сукциніл-кофермент А, оксалацетат, а також ацетил-кофермент А та піруват.

б) Дихальний ланцюг

Біохімічні сполуки дихального ланцюга (Таблиця 3) представляють собою кофермент Q (убіхінон), убігідрокінон (убіхінол), інші сполуки родини убіхінону/убіхінолу, гем а (частина цитохрому а), гем b (частина цитохрому b) та гем c (частина цитохрому c).

с) Цикл сечовини

Біохімічні сполуки циклу сечовини (Таблиця 4) представляють собою цитрулін, аргінінсукцинат, аргінін, орнітин та аспартат.

д) Кофактори метаболізму клітинної енергії

Біохімічні кофактори метаболізму клітинної енергії (Таблиця 5) представляють собою ліпоєву кислоту, ліпоамід, ацетил-ліпоамід, лізин, карнітин, аскорбат, тіамін, рибофлавін, нікотинову кислоту, ніацинамід, пантотенат, нікотинамідаденіндинуклеотид (NAD), відновлений нікотинамідаденіндинуклеотид (NADH), нікотинамідаденіндинуклеотидфосфат (NADP), відновлений NADP (NADPH), хінолінат (NAD/NADP попередник), флавінаденіндинуклеотид (FAD), відновлений флавінаденіндинуклеотид (FADH), флавінмононуклеотид (FMN), відновлений флавінмононуклеотид (FMNH₂), аденозиндифосфат (ADP), аденозинтрифосфат (ATP), гуанозиндифосфат (GDP), гуанозинтрифосфат (GTP), магній (Mg⁺⁺), кальцій (Ca⁺⁺), мідь-сульфат заліза-молібден.

Сполуки, заявлені у цьому патенті, мають широке застосування у медицині. Сполуки, заявлені у цьому патенті, можуть використовуватися для підтримання та відновлення клітинної енергії суттєво для кожної клітинної системи організму. Таким чином, сполуки заявлені у даній заявці, можуть використовуватися для запобігання та терапії широкого спектру захворювань людини, а також тва-

рин.

В першому втіленні заявлені композиції хімічних речовин, що втягнені у метаболізм біоенергії клітин циклу Кребса, дихального ланцюга та циклу сечовини, усі пов'язані з ними проміжні сполуки таких циклів та попередники, а також їх кофактори, у випадку, коли не визначено, на яких проміжних етапах циклу існує такий дефіцит ферментів.

Ще в одному втіленні заявлені біохімічні речовини циклу Кребса, як показано у Таблиці 1, категорія А.

Ще в одному втіленні заявлені біохімічні речовини інших проміжних етапів циклу Кребса.

Ще в одному втіленні заявлені біохімічні речовини дихального ланцюга (Таблиця 3), включаючи коферменти.

Ще в одному втіленні заявлені біохімічні сполуки циклу сечовини.

Ще в одному втіленні заявлені кофактори, які поліпшують ферментативні реакції метаболізму, та їх попередники, вітаміни та простетичні групи та активатори ферментів.

Таблиця 1

Сполуки категорії А циклу Кребса

Біохімічні сполуки	Одиниці	Заявлена кількість
Сукцинат	мг	0,001-100,000
Фумарат	мг	0,001-100,000
L-Малат	мг	0,001-100,000
Альфа-кетоглутарат	мг	0,001-100,000

Таблиця 2

Сполуки категорії В циклу Кребса

Біохімічні сполуки	Одиниці	Заявлена кількість
Піруват	мг	0,001-100,000
Ацетил-кофермент А	мг	0,001-100,000
Цитрат	мг	0,001-100,000
Цис-аконітат	мг	0,001-100,000
Ізоцитрат	мг	0,001-100,000
Оксалсукцинат	мг	0,001-100,000
2-оксоглутарат	мг	0,001-100,000
Сукциніл-кофермент А	мг	0,001-100,000
Оксалоацетат	мг	0,001-100,000

Таблиця 3

Сполуки клітинного дихального ланцюга

Біохімічні сполуки	Одиниці	Заявлена кількість
Кофермент Q-10 (убіхінон)	мг	0,001-100,000
Убігідрокінон (убіхінол)	мг	0,001-100,000
Гем а (частина цитохрому а)	мг	0,001-10,000
Гем b (частина цитохрому b)	мг	0,001-10,000
Гем с (частина цитохрому с)	мг	0,001-10,000

Таблиця 4

Сполуки клітинного циклу сечовини

Біохімічні сполуки	Одиниці	Заявлена кількість
Цитрулін	мг	0,001-100,000
Аргінінсукцинат	мг	0,001-100,000
Аргінін	мг	0,001-10,000
Орнітин	мг	0,001-10,000
Аспартат	мг	0,001-10,000

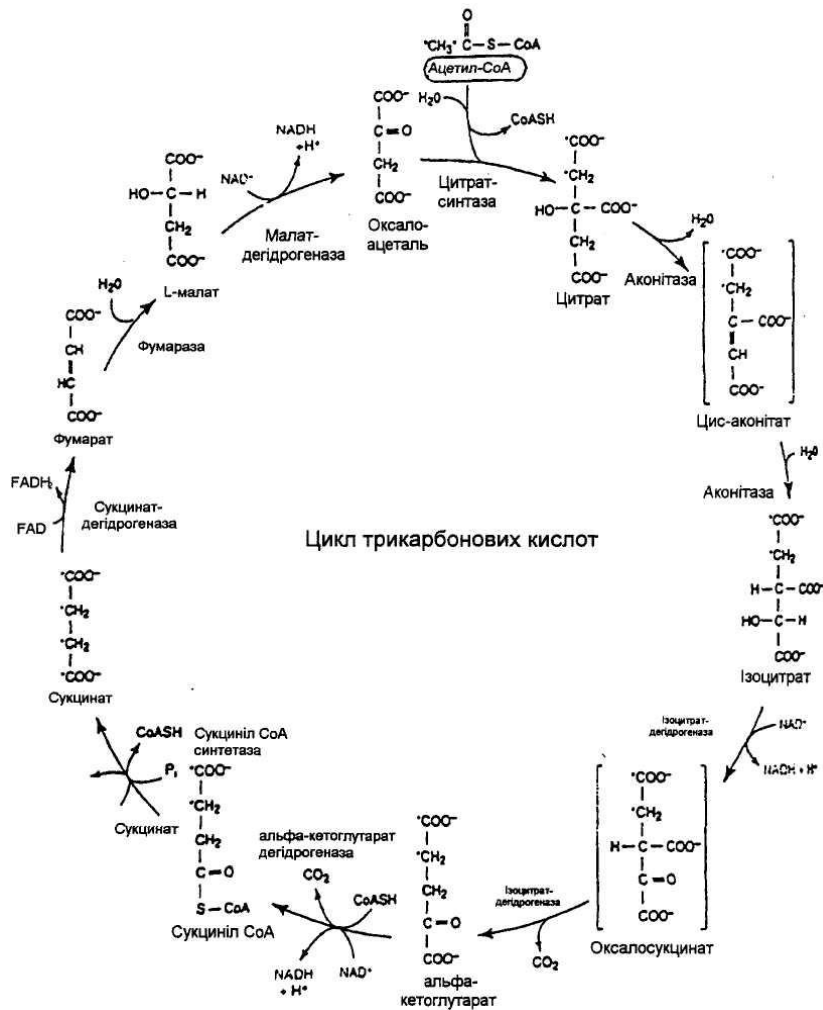
Таблиця 5

Біохімічні кофактори метаболізму клітинної енергії

Біохімічні сполуки	Одиниці	Заявлена кількість
Ліпоєва кислота	мг	0,001-100,000
Ліпоамід (ліпоєва кислота+лізін)	мг	0,001-100,000
Ацетил-ліпоамід	мг	0,001-100,000
Лізін	мг	0,001-100,000
Карнітин	мг	0,001-100,000
Аскорбат	мг	0,001-100,000
Тіамін	мг	0,001-100,000
Рибофлавін	мг	0,001-100,000
Нікотинова кислота	мг	0,001-100,000
Ніацинамід	мг	0,001-100,000
Пантотенат	мг	0,001-100,000
Нікотинамідаденін-динуклеотид (NAD)	мг	0,001-100,000
Відновлений нікотинамідаденін-динуклеотид (NADH)	мг	0,001-100,000
Нікотинамідаденін-динуклеотидфосфат (NADP)	мг	0,001-100,000
Відновлений NADP (NADPH)	мг	0,001-100,000
Хінолінат (попередник NAD/NADP)	мг	0,001-100,000
Флавінаденіндинуклеотид (FAD)	мг	0,001-100,000
Відновлений флавінаденіндинуклеотид (FADH)	мг	0,001-100,000
Флавінмононуклеотид (FMN)	мг	0,001-100,000
Відновлений флавінмононуклеотид ((FMNH ₂))	мг	0,001-100,000
Аденозиндифосфат (ADP)	мг	0,001-100,000
Аденозинтрифосфат (ATP)	мг	0,001-100,000
Гуанозиндифосфат (GDP)	мг	0,001-100,000
Гуанозинтрифосфат (GTP)	мг	0,001-100,000
Магній (Mg ⁺⁺)	мг	0,001-100,000
Кальцій (Ca ⁺⁺)	мг	0,001-100,000
Марганець (Mn ⁴ⁿ¹ⁿ)	мг	0,001-100,000
Мідь	мг	0,001-1,000
Сульфат заліза	мг	0,001-1,000
Молібден	мг	0,001-1,000

мг = міліграми

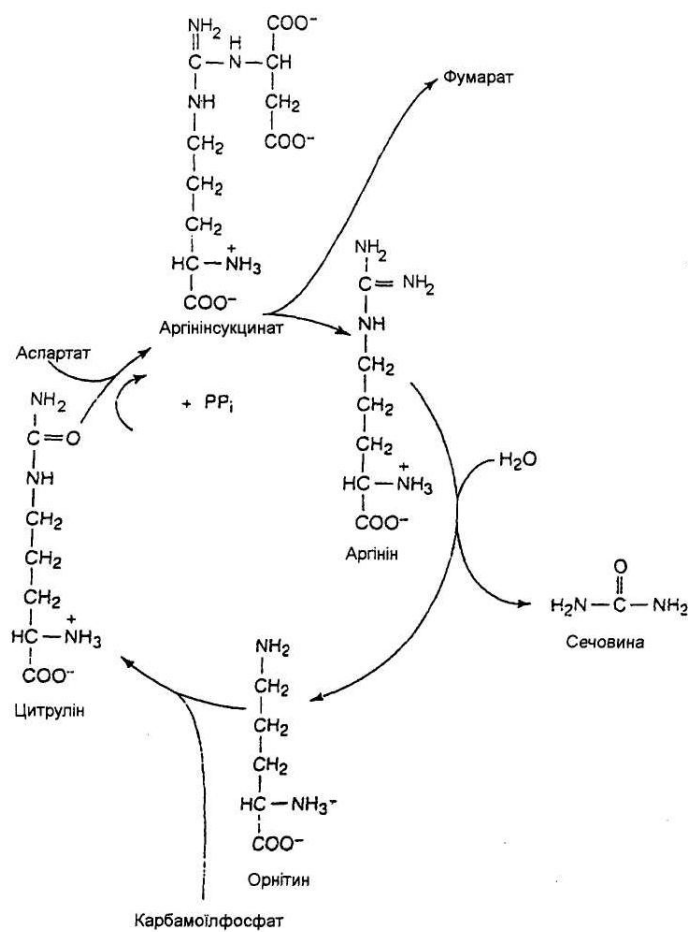
Ряд втілень винаходу було описано. Проте зрозуміло, що можуть бути зроблені різноманітні модифікації без відходження від духу та границь винаходу. Згідно з цим інші втілення знаходяться у межах наступних пунктів.



Фіг.1 графічне зображення шляху метаболізму циклу Крибса, що також відомий як цикл трикарбонових кислот або цикл лимонної кислоти

Ферментативний комплекс	Протестична група
NADH-Q редуктаза	Флавіновий мононуклеотид Fe-S
Сукцинат-Q редуктаза	FAD Fe-S
Цитохром-редуктаза	Гем b Гем b Гем c Fe-S
Цитохром c	Гем c
Цитохром оксидаза	Гем a Гем a

Фіг.2 є графічним зображенням шляху метаболізму дихального ланцюга, що відомий під назвою окисно-го фосфорилування



Фіг.3 графічне зображення шляху метаболізму циклу сечовини