

PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

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

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **09.05.2002**
(32) Datum podání prioritní přihlášky: **09.05.2001**
(31) Číslo prioritní přihlášky: **2001/011282**
(33) Země priority: **GB**
(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **15.09.2004**
(Věstník č. 9/2004)
(86) PCT číslo: **PCT/GB2002/002145**
(87) PCT číslo zveřejnění: **WO 2002/089787**

(21) Číslo dokumentu:

2003-2978

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl.⁷ :
A 61 K 31/20
A 61 K 31/415
A 61 K 31/19
A 61 K 31/405
A 61 P 19/02
A 61 P 25/24
A 61 P 25/28
A 61 P 35/00

(71) Přihlašovatel:
LAXDALE LIMITED, Stirling, GB
(72) Původce:
Horrobin David Frederick, Stirling, GB
(74) Zástupce:
Matějka Jan JUDr., Národní 32, Praha, 11000

(54) Název přihlášky vynálezu:
**Potenciace terapeutického účinku mastných
kyselin**

(57) Anotace:
Orální podání esenciální mastné kyseliny, výhodně kyseliny
eikosapentaenové, v definované čistotě, společně s
inhibitorem COX-1 nebo COX-2 nebo LOX nebo jednoho
nebo více FACL enzymů, vede k lepším terapeutickým
výsledkům než podání mastné kyseliny samotné.

CZ 2003 - 2978 A3

Potenciace terapeutického účinku mastných kyselin

Oblast vynálezu

Nenasycené mastné kyseliny omega-6 a omega-3 série mají mnoho potenciálních použití. Předkladatelé vynálezu a další vynálezci získali mnoho patentů a podali mnoho patentových přihlášek, které se týkají terapeutických účinků nenasycených mastných kyselin u mnoha různých onemocnění, včetně nádorů, kožních onemocnění, zánětlivých onemocnění, poruch menstruačního cyklu, reprodukčních onemocnění, onemocnění ledvin a močového ústrojí, metabolických onemocnění včetně diabetes mellitus, osteoporosy, urolithiasy a jiných poruch metabolismu vápníku, gastrointestinálních onemocnění, onemocnění respiračního systému a onemocnění centrálního nervového systému, včetně neurologických a psychiatrických onemocnění. Příklady udělených patentů, které prokazují, že tyto mastné kyseliny mají široké použití u mnoha onemocnění, jsou následující US patenty: US 4,826,877; 5,847,000; 5,457,130; 4,302,447; 4,681,896; 5,198,468; 5,922,345.

Předkládaný vynález se týká způsobů pro zlepšení účinnosti léčby pomocí nenasycených mastných kyselin.

Dosavadní stav techniky

Dráhy metabolismu nenasycených esenciálních mastných kyselin (EFA) jsou uvedeny na obr. 1. EFA jsou jako vitamíny v tom smyslu, že jsou nutné pro lidský a zvířecí metabolismus, ale nemohou být syntetizovány de novo v savčím těle. Existují dva typy EFA: n-6 (nebo omega-6) a n-3 (nebo omega-3). Původní sloučeniny kyselina linolenová (LA) pro n-6 série a kyselina α -linolenová (ALA) pro n-3 sérii jsou hlavními sloučeninami

nacházejícími se v dietě. Nicméně, pro to, aby byly použitelné v těle, musí být tyto původní sloučeniny přeměněny na takzvané odvozené esenciální mastné kyseliny, jak je uvedeno na obr. 1. Tyto odvozené EFA mají klíčové úlohy ve struktuře všech vnitřních a zevních buněčných membrán. Jsou také uvolňovány z těchto membrán po mnoha různých typech aktivace, která konvertuje fosfolipasy A₂, C a D na jejich aktivní formy a to přímo nebo nepřímo vede k uvolňování volných kyselin z membránových fosfolipidů.

Tyto volné mastné kyseliny se potom mohou podílet na mnoha různých signalizačních procesech, které modifikují mnoho aspektů buněčných funkcí. Mastnými kyselinami, které mají mimořádný význam, jsou tři mastné kyseliny, které jsou dobrými substráty pro cyklooxygenasovou (COX) skupinu enzymů, kyselina dihomogammalinolenová (DGLA), kyselina arachidonová (AA) a kyselina eikosapentaenová (EPA) a další mastné kyseliny, kyselina dokosaheptaenová (DHA), která i přesto, že je špatným substrátem pro COX, je významnou složkou membránových fosfolipidů. Kyselina gamma-linolenová (GLA), která je efektivním prekursorem DGLA a AA, a kyselina stearidonová (SA), která je efektivním prekursorem EPA, jsou také potenciálně důležitými molekulami.

Existují dva hlavní typy COX. COX-1 je konstitutivně exprimovaný enzym, který kontinuálně konvertuje relevantní odvozené mastné kyseliny na nízké až střední koncentrace prostaglandinů a příbuzných substancí. COX-2 je enzym, který je exprimován ve vysokých koncentracích ve většině tkání, když reagují na jakoukoliv změnu nebo stimulaci. Tak je COX-2 exprimován ve vysokých koncentracích při zánětlivých procesech jakéhokoliv druhu, ať buňka proliferuje abnormálně jako nádorová buňka a její cévy, a v jakékoli situaci, kdy buňky

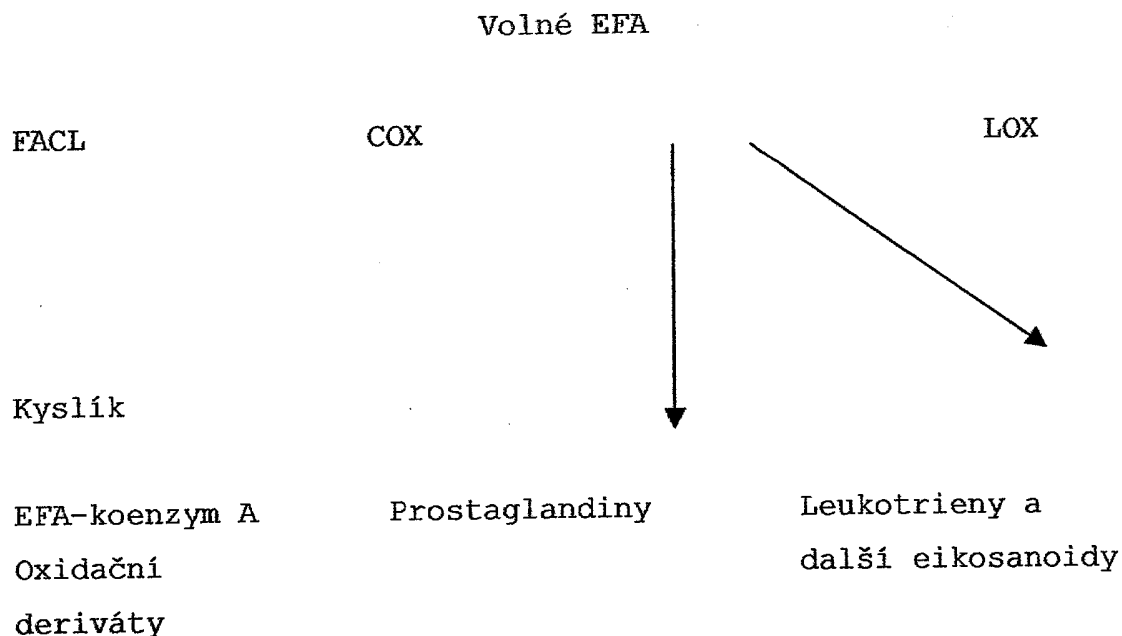
umírají nebo degenerují, včetně neurodegenerativních onemocnění, jako je Parkinsonova nemoc, Alzheimerova nemoc, jiné formy demencí, včetně vaskulární demence, amyotrofické laterální sklerosy, Huntingtonovi nemoci a jiných neurologických onemocnění, včetně "tripletových onemocnění", jako je Friedreichova ataxie, spinocerebellární ataxie a myotonická dystrofie.

Volné mastné kyseliny uvolňované fosfolipasami mohou být také konvertovány na různé další eikosanoidy skupinou enzymů označovaných jako lipoxygenasy (LOX). Předpokládá se, že produkty COX a LOX enzymů zprostředkují většinu nebo možná všechny biologické účinky volných mastných kyselin. Dalšími hlavními způsoby odstraňování volných mastných kyselin jsou oxidace a vazba na koenzym A pomocí skupiny enzymů známých jako koenzym-A ligasy mastných kyselin (FACL) nebo alternativně acyl-CoA syntetasy (ACS). Vazba na CoA je nutným krokem před vstupem mastné kyseliny do jakékoliv z mnoha syntetických a degradačních drah.

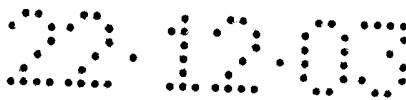
Existuje mnoho návrhů týkajících se terapeutického použití EFA a odvozených EFA, konkrétně GLA, DGLA a v určitém rozsahu AA n-6 série, a EPA, kyseliny dokosapentaenové (DPA), DHA a v určitém rozsahu SA n-3 série. Většina z těchto záměrů předpokládá, že významná část terapeutických účinků EFA a odvozených EFA závisí na jejich konverzi na vysoce aktivní metabolity prostřednictvím COX a LOX enzymů.

EFA navázané na membránové fosfolipidy

Fosfolipasy, zejména
fosfolipasa A2



Nicméně, existuje stále více důkazů, že mnohé z účinků EFA a odvozených EFA jsou zprostředkovány nikoliv metabolity, ale mastnými kyselinami samotnými. Zdá se, že existuje mnoho různých mechanismů. Například, některé iontové kanály mají vazebná místa pro EFA, která mohou modifikovat jejich funkci, takže dochází k regulaci pohybu sodíku, draslíku, vápníku a chloridů. Dále, některé protein-kinasy a jiné enzymy mají allosterická vazebná místa pro mastné kyseliny, která vedou k jejich aktivaci nebo inhibici. Některé geny mohou být přímo regulovány vazbou mastných kyselin na DNA. Některé receptory, zejména různé typy peroxisomových proliferací aktivovaných receptorů (PPAR) mohou být aktivovány mastnými kyselinami, což může způsobovat různé změny v buněčných funkcích. Některé mastné kyseliny mohou být schopné způsobovat buněčnou smrt buď apoptosou (programovanou buněčnou smrtí), nebo jinak. Zajímavé

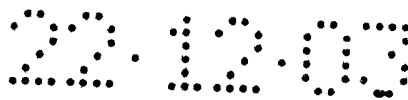


je, že některé mastné kyseliny, zejména GLA, DGLA a EPA, a v menším rozsahu SA, AA a DHA, jsou zřejmě schopné selektivně usmrcovat maligní buňky bez toho, že by narušovaly normální buňky.

Mastné kyseliny různé struktury často interagují se stejnými vazebnými místy na enzymech, receptorech, transportních proteinech a regulačních kontrolních místech. Různé mastné kyseliny mohou působit na takových místech jako agonisté, antagonisté nebo mohou mít neutrální účinky. V minulosti byly mastné kyseliny s předpokládaným účinkem běžně podávány ve formě komplexních směsí, jako je rybí tuk obsahující kyselinu eikosapentaenovou a kyselinu dokosahexaenovou, nebo jako jsou oleje z rostlin, řas, hub nebo mikrobů obsahující kyselinu gamma-linolenovou nebo kyselinu arachidonovou nebo stearidonovou. Tyto rostlinné oleje jsou také často bohaté na kyselinu linoleovou. Předpokládalo se, že efekt podávání olejů spočívá v efektu nejdůležitější mastné kyseliny, ačkoliv pro to obvykle nebyly žádné experimentální důkazy. Předkladatelé vynálezu zjistili, že použití částečně nebo plně přečištěných mastných kyselin nebo derivátů mastných kyselin často má terapeutické účinky, které jsou větší, než by se předpokládalo na základě známých účinků přirozených olejů. Informace o této problematice jsou uvedeny v Horrobin, DF. A new category of psychotropic drugs: neuroactive lipids as exemplified by ethyl eicosapentaenoate. Progress in Drug Research, September 2002.

Podstata vynálezu

Předkládaný vynález se týká farmaceutických prostředků, ve kterých je EFA nebo odvozená EFA použita s inhibítorem enzymu vybraným ze skupiny zahrnující inhibitory COX-1 nebo COX-2



nebo LOX nebo jednoho nebo více FACL enzymů. Vynález poskytuje farmaceutické prostředky pro orální podání, ve kterých přípravek mastné kyseliny obsahující více než 70% kyseliny eikosapentaenové nebo derivátu kyseliny eikosapentaenové a méně než 10% kyseliny dokosahexaenové nebo derivátu kyseliny dokosahexaenové a méně než 10% kyseliny linoleové nebo derivátu kyseliny linoleové smísen ve stejné dávkové formě s inhibitorem enzymu vybraným ze skupiny zahrnující inhibitory COX-1 nebo COX-2 nebo LOX nebo jednoho nebo více FACL enzymů.

Hlavní mastná kyselina nebo derivát mastné kyseliny by měl mít takovou čistotu, že je redukována interference s jinými mastnými kyselinami nebo deriváty mastných kyselin v klíčových místech biologického účinku. Mastná kyselina nebo derivát přítomný v přípravku mastných kyselin podle předkládaného vynálezu by měl mít alespoň 70% čistotu a výhodně alespoň 80% čistotu. Zejména výhodné je, aby měla mastná kyselina nebo její derivát 90% nebo 95% čistotu. Konkrétně, existují dvě esenciální mastné kyseliny, které se běžně vyskytují v olejích a které mohou interferovat s účinky terapeutických mastných kyselin: kyselina dokosahexaenová a kyselina linoleová. Požadavkem je, aby kyselina dokosahexaenová nebo její derivát a kyselina linoleová nebo její derivát, byly přítomné v množství menším než 10%, lépe menším než 5% a nejlépe menším než 1%, vzhledem k celkové hmotnosti jakéhokoliv přípravku mastné kyseliny nebo derivátu mastné kyseliny použitým v přípravcích podle předkládaného vynálezu.

Kyselina eikosapentaenová, EPA, je nejdůležitější esenciální mastnou kyselinou použitou v přípravku mastných kyselin podle předkládaného vynálezu, ale může být nahrazena nebo může být přidána do přípravků obsahujících jakoukoliv jednu nebo více z následujících kyselin: kyselinu gamma-

linolenovou (GLA), kyselinu dihomogammalinolenovou (DGLA), kyselinu arachidonovou (AA) a kyselinu stearidonovou (SA). V každém případě by měly přípravky těchto dalších mastných kyselin obsahovat nízké koncentrace kyseliny dokosahexaenové a kyseliny linoleové, jak bylo popsáno v předešlém odstavci.

Deriváty esenciálních mastných kyselin, které mohou být použity v předkládaném vynálezu, jsou: soli, jako jsou sodné, draselné nebo lithné soli; estery, jako jsou ethylestery a estery cholesterolu; mono-, di- a triglyceridy; amidy; fosfolipidy; a jakékoliv další deriváty, které mohou zvyšovat koncentraci mastných kyselin v krvi nebo ve tkáni.

Inhibitorem enzymu je výhodně kombinovaný inhibitor COX-1 a COX-2, nebo selektivní COX-2 inhibitor, nebo inhibitor jednoho z LOX skupiny enzymů, nebo kombinovaný inhibitor COX a LOX enzymů. Zejména zajímavé jsou inhibitory 5-lipoxygenasy, které inhibují COX-1 i COX-2, nebo které selektivně inhibují COX-2. Příklady selektivních nebo relativně selektivních COX-2 inhibitorů jsou celecoxib, rofecoxib, parecoxib, valdecoxib, etoricoxib a několik dalších "coxibů", nabumeton, nimesulid, meloxicam, chromen a aroylnaftalenové sloučeniny uvedené ve WO 9347890 a WO 9832732, a různé další sloučeniny, jako jsou sloučeniny popsané v G Dannhardt a S Laufer, Current Medicinal Chemistry 2000; 7: 1101-12. Příklady neselektivních nebo relativně neselektivních COX-1 a COX-2 inhibitorů jsou deriváty kyseliny salicylové, jako je aspirin, natrium-salicylát a sulfasalazin, deriváty para-aminofenolu, jako je acetaminofen, indol a inden-octové kyseliny, jako je indomethacin a sulindac, heteroaryl-octové kyseliny, jako je tolmetin a diclofenac, arylpropionové kyseliny, jako je

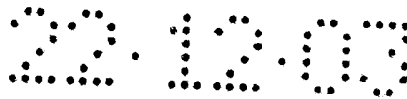
ibuprofen, naproxen a ketoprofen, fenamáty, jako je mefenamová kyselina, a enolové kyseliny, jako je piroxicam a fenylbutazon.

Je prokázáno, že podávání EFA má terapeuticky příznivé účinky při léčbě mnoha onemocnění. Výhody předkládaného vynálezu jsou proto značné. Studie budou následovat, ale předpokládá se, že použití bude různorodé a bude založeno na současných a budoucích znalostech o EFA.

Prostředky podle předkládaného vynálezu jsou vhodné pro léčbu jakýchkoliv nádorů a nádorové kachexie u pacientů a předkládaný vynález dále poskytuje takovou léčbu a použití kombinace EFA nebo odvozených EFA s výše uvedenými inhibitory enzymů při výrobě léčiv pro léčbu nádorů a nádorové kachexie.

Prostředky podle předkládaného vynálezu jsou také vhodné pro léčbu jakékoliv formy psychiatrických onemocnění, včetně schizofrenie, schizoafektivních poruch, schizotypie, deprese, úzkosti, bipolární poruchy, manie, hraničních poruch osobnosti, alkoholismu a hyperaktivity spojené s poruchou osobnosti nebo jakýmkoliv jiným psychiatrickým onemocněním a předkládaný vynález poskytuje takovou léčbu a použití kombinace EFA nebo odvozených EFA s výše uvedenými inhibitory enzymů při výrobě léčiv pro léčbu jakéhokoliv takového psychiatrického onemocnění.

Prostředky podle předkládaného vynálezu mohou být použity pro léčbu neurologického nebo neurodegenerativního onemocnění, včetně Parkinsonovi nemoci, Alzheimerovi nemoci, amyotrofické laterální sklerosy, Huntingtonovi nemoci a jiných "tripletových onemocnění", mrtvice, multiinfarktové a jiné demence, roztroušené sklerosy, chronické únavy a epilepsie, a



předkládaný vynález poskytuje takovou léčbu a a použití kombinace EFA nebo odvozených EFA s výše uvedenými inhibitory enzymů při výrobě léčiv pro léčbu jakéhokoliv takového neurologického nebo neurodegenerativního onemocnění.

Prostředky podle předkládaného vynálezu jsou vhodné pro léčbu jakéhokoliv zánětlivého onemocnění, včetně jakékoliv formy artritidy, jakékoliv formy zánětlivého onemocnění kůže, včetně psoriasis a ekzému, astmatu, jakékoliv formy zánětlivého onemocnění gastrointestinálního traktu, včetně ulcerativní kolitidy a Crohnovi nemoci, a jakékoliv formy zánětlivého onemocnění jiného orgánu, včetně ledvin, reprodukčního systému, očí a mozku, a předkládaný vynález poskytuje takovou léčbu a a použití kombinace EFA nebo odvozených EFA s výše uvedenými inhibitory enzymů při výrobě léčiv pro léčbu jakéhokoliv takového zánětlivého onemocnění.

Prostředky podle předkládaného vynálezu mohou být použity pro léčbu jakékoliv formy kardiovaskulárního nebo cerebrovaskulárního onemocnění a předkládaný vynález poskytuje takovou léčbu a a použití kombinace EFA nebo odvozených EFA s výše uvedenými inhibitory enzymů při výrobě léčiv pro léčbu jakéhokoliv takového kardiovaskulárního nebo cerebrovaskulárního onemocnění.

Prostředky podle předkládaného vynálezu mohou být použity pro léčbu jakékoliv formy respiračního onemocnění, včetně astmatu nebo chronické obstrukční nemoci plicní, a předkládaný vynález poskytuje takovou léčbu a použití kombinace EFA nebo odvozených EFA s výše uvedenými inhibitory enzymů při výrobě léčiv pro léčbu jakéhokoliv takového respiračního onemocnění, včetně astmatu nebo chronické obstrukční nemoci plicní.

Prostředky podle předkládaného vynálezu mohou být použity pro léčbu jakékoliv formy metabolického onemocnění, včetně diabetu, syndromu X a jakékoliv poruchy metabolismu vápníku, včetně osteoporosy, urolithiasy nebo tvorby kamenů v močovém traktu, a předkládaný vynález poskytuje takovou léčbu a použití kombinace EFA nebo odvozených EFA s výše uvedenými inhibitory enzymů při výrobě léčiv pro léčbu jakéhokoliv takového metabolického onemocnění.

Prostředky podle předkládaného vynálezu mohou být použity pro léčbu jakékoliv formy onemocnění ledvin nebo močového traktu a předkládaný vynález poskytuje takovou léčbu a použití kombinace EFA nebo odvozených EFA s výše uvedenými inhibitory enzymů při výrobě léčiv pro léčbu jakéhokoliv takového onemocnění ledvin nebo močového traktu.

Prostředky podle předkládaného vynálezu mohou být použity pro léčbu jakékoliv formy onemocnění nebo poruchy reprodukčního systému nebo menstruačního cyklu, včetně bolesti prsů, premenstruačního syndromu, dysmenorrhey nebo endometriosisy, a předkládaný vynález poskytuje takovou léčbu a použití kombinace EFA nebo odvozených EFA s výše uvedenými inhibitory enzymů při výrobě léčiv pro léčbu jakéhokoliv takového onemocnění nebo poruchy reprodukčního systému nebo menstruačního cyklu, včetně bolesti prsů, premenstruačního syndromu, dysmenorrhey nebo endometriosisy.

Je překvapivé, že terapeutické efekty EFA a odvozených EFA mohou být významně zvýšeny kombinováním podání EFA s lékem, který blokuje konverzi EFA na jejich metabolity. Léky, které blokují COX nebo LOX nebo FACI skupiny enzymů, jsou zejména vhodné.

Toto je neočekávané zjištění, protože se obecně předpokládalo, že COX a LOX enzymy vykazují své terapeutické účinky nikoliv tím, že by konzervovaly mastné kyseliny, ale tím, že blokují jejich konverzi na prostaglandiny, leukotrieny a další eikosanoidy. Obecně se předpokládalo, že snížení koncentrace eikosanoidů je zásadním mechanismem účinku; a Vane, Samuelsson a Bergstrom dostali za tento objev Nobelovu cenu, takže se jedná jednoznačně o nejpřijímanější hypotézu. Poslední věcí, kterou by odborník v oboru chtěl provádět, je současné podávání substrátů pro COX a LOX enzymy a inhibitorů COX a LOX enzymů. To by mělo zvyšovat tvorbu eikosanoidů, kterou by tyto léky měly blokovat. Proto odborníci často udávají, že jednou cestou ke zlepšení terapie onemocnění, která mohou reagovat na COX a LOX inhibitory, je redukce hladin relevantních mastných kyselin, buď v dietě, nebo jinak. Tak, například, hlavní farmaceutická společnost, která se zabývá mastnými kyselinami a syntézou prostaglandinů, vyvíjí inhibitory delta-6- a delta-5-desaturas jako protizánětlivá léčiva (MG Obukowicz et al, J Pharmacol Exp Ther 1998; 287: 157-166). Cílem těchto léků je redukce hladin prekursorů prostaglandinů, jako je kyselina arachidonová, kyselina dihomogammalinolenová a kyselina eikosapentaenová. Protože jsou COX a LOX inhibitory také protizánětlivými léky, je tato idea zcela odlišná od myšlenky, že terapeutické efekty COX a LOX inhibitorů mohou být zvýšeny zvýšením hladin těchto mastných kyselin.

Naopak, výsledkem podávání prostředků podle předkládaného vynálezu je to, že terapeutické efekty EFA a léků, které inhibují metabolismus EFA prostřednictvím LOX, COX nebo FACL enzymu, budou dramaticky zvýšeny současným podáváním mastných kyselin s lékem. Tento koncept může být aplikován na jakékoliv

současné i budoucí LOX, COX nebo FACL inhibitory. Z tohoto hlediska jsou zejména významné sloučeniny, které inhibují COX-1 a COX-2, nebo COX-2 selektivně, nebo LOX selektivně nebo COX a LOX dohromady. Toto je proto, že používání těchto sloučenin je značně rozšířené a známé a tyto sloučeniny jsou snadno dostupné pro podávání.

Předkládaný vynález poskytuje současné podávání, v jednom nebo ve více prostředcích, jedné nebo více EFA nebo odvozených EFA, které jsou vybrány ze skupiny zahrnující GLA, DGLA, AA, SA a EPA, výhodně kyseliny eikosapentaenové a/nebo kyseliny gamma-linolenové, které jsou dobře tolerované ve vysokých dávkách, společně s jedním nebo více léky, které inhibují COX-1 nebo COX-2, jeden nebo více LOX enzymů nebo jeden nebo více FACL enzymů. Zejména vhodnými jsou ty léky, které inhibují 5-lipoxygenasu, které inhibují jak COX-1, tak COX-2, nebo které selektivně inhibují COX-2. Mastné kyseliny mohou být použity v dávkách od 5 mg do 50 g/den, výhodně 100 mg až 20 g/den a nejlépe od 500 mg do 10 g/den. Tyto mastné kyseliny mohou být použity v jakékoliv vhodné formě, která zvýší hladiny mastných kyselin ve tkáních. Vhodnými formami jsou volné kyseliny, soli, estery, jako jsou ethylestery mono-, di- a triglyceridy, amidy, estery cholesterolu, fosfolipidy a jakékoliv další vhodné formy. Inhibitory enzymů mohou být použity v dávkách, ve kterých jsou bezpečné a účinné pro každý jednotlivý lék. Mohou být použity další vhodné farmaceutické přísady. Modrozelená řasa spirulina není považovaná za terapeutické činidlo, které by mohlo být použito v prostředcích podle předkládaného vynálezu, protože její olej v přirozené podobě obsahuje pravděpodobně příliš kyseliny linoleové a málo cílových mastných kyselin. Prostředky podle předkládaného vynálezu jsou určeny pro orální podání.

Cílem takového kombinovaného podání je zvýšení hladin mastných kyselin v buňkách tím, že se jim dodají mastné kyseliny nebo jejich prekursory, společně s lékem, který blokuje metabolismus mastných kyselin nějakým metabolickým způsobem. Předkládaný vynález bude nyní dokreslen v následujících příkladech.

Příklady provedení vynálezu

U 80-leté ženy byl diagnostikován inoperabilní nádor tlustého střeva, který metastasoval do jater. Měla naději na pouhé 2 měsíce života. Ve snaze o kontrolu růstu nádoru jí byly podávány 2 g/den ethyl-EPA společně s 1 g/den AA ve formě triglyceridu. Byl zaznamenán mírný pozitivní efekt a po 4 měsících byla stále naživu. Nádor však jasně rostl, i když pomalejší rychlostí. Proto se jí dále nasadilo 200 mg bd (tj. dvakrát za den, ráno a večer) celecoxibu, selektivního inhibitoru COX-2. Nádor přestal růst a žena byla stále naživu 12 měsíců po zahájení léčby mastnými kyselinami. Nakonec pacientka zemřela, ale tato léčba prodloužila její život.

45-letá žena trpěla těžkou depresí po dobu 10 let a nereagovala na léčbu různými antidepresivy různých tříd. Z důvodu důkazů o zvýšené tvorbě prostaglandinů při depresi se jí nasadil kombinovaný COX-1 a COX-2 inhibitor, ibuprofen. Udávala, že má marginální efekt, ale tento efekt nebyl pozorovatelným patrný. Proto se léčba ibuprofenem ukončila a zahájila se léčba ethyleikosapentaenoátem v dávce 1 g/den. Tato léčba měla určitý efekt, ale pacientka zdaleka nebyla v pořádku. Když se však k EPA přidal ibuprofen, tak došlo k dramatickému zlepšení a pacientka se cítila po dobu 4 měsíců dobře. Kombinace ibuprofenu, COX-1 a COX-2 inhibitoru, a EPA,

měla dramaticky příznivý efekt, který nebyl dosažitelný žádným lékem samotným.

52-letá žena trpěla mnoho let revmatoidní artritidou. Obvykle byla léčena standardními nesteroidními antirevmatiky (NSAID). Ačkoliv tato léčba přinášela mírné zlepšení obtíží, měla významné nežádoucí účinky na žaludek. Před šesti měsíci přešla na léčbu novým selektivním COX-2 inhibátorem, celecoxibem. Tato léčba neměla lepší účinek na artritidu, ale měla významně lepší žaludeční nežádoucí účinky. Kromě celecoxibu užívala pacientka 2 g/den GLA ve formě obohaceného mikrobiálního oleje. Po třech měsících se začala artritida významně zlepšovat, zmírnily se otoky kloubů a poprvé za mnoho let pociťovala zlepšení onemocnění.

81-letá žena byla velmi zapomětlivá a její rodina si myslela, že u ní vzniká Alzheimerova nemoc (AD). Protože existují důkazy, že NSAID indomethacin může zpomalit progresi AD, předepsal jí její syn lékař indomethacin. Během šesti měsíců byl snad patrný mírný efekt, ale nedošlo k významnější změně. Na základě pokusů na zvířatech, které popisují příznivé účinky AA na stárnutí mozku krys jí bylo přidáno 800 mg AA ve formě triglyceridu. Během následujících 12 měsíců pacientka pociťovala významnou obnovu energie, lépe vnímala, co se kolem ní děje a významně se zlepšila v zapamatování denních událostí.

U 61-letého muže se rozvinul non-Hodgkinský lymfom s mnohočetnými zvětšenými uzlinami na krku, ve tříslech a v dutině břišní. Z různých důvodů si nepřál zahájit standardní chemoterapii a proto se mu místo toho začalo podávat 8 g/den kyseliny eikosapentaenové ve formě čistého ethylesteru. Tato léčba byla zahájena na základě experimentálních důkazů

naznačujících, že kyselina eikosapentaenová může indukovat apoptosu v nádorových buňkách bez poškození normální tkáně. Došlo k určitému zmenšení nádoru, ačkoliv palpabilní nádorové masy byly stále významné. Po čtyřech týdnech proto kromě kyseliny eikosapentaenové začal užívat vysoké dávky celecoxibu, 200 mg čtyřikrát za den. Čtvrtý den léčby byl pozorován dramatický efekt s vymizením palpabilních uzlin během 48 hodin. Pacient se současně cítil velmi špatně, unavený, měl horečku a kožní rash po dobu přibližně 72 hodin, pravděpodobně v důsledku rychlé lýzy nádoru. Toto vymizení nádorů bylo potom potvrzeno na CT vyšetření. V tomto případě měla tedy mastná kyselina samotná pouze mírný efekt, ale přidání COX-2 inhibitoru produkovalo dramatickou reakci.

Těchto pět kasuistik ilustruje příznivé účinky kombinované terapie EFA a inhibitoru COX-1, COX-2 nebo LOX enzymů.

Příklady prostředků

1. Prostředky ve formě kapslí z měkké nebo tuhé želatiny, které každá obsahují mezi 100 mg a 1000 mg kyseliny eikosapentaenové ve formě ethylesteru nebo triglyceridu, kde přípravek EPA obsahuje alespoň 70% kyseliny eikosapentaenové nebo jejího derivátu, méně než 10% kyseliny dokosahexaenové nebo jejího derivátu, a méně než 10% kyseliny linoleové nebo jejího derivátu, společně s inhibitorem COX-1 nebo COX-2 nebo LOX nebo léčivem, které má inhibiční účinky na více těchto enzymů. Dávka mastné kyseliny by měla být taková, aby bylo dodáváno mezi 50 mg a 10000 mg mastné kyseliny za den a také taková, aby bylo dosaženo vhodné denní dávky pro COX nebo LOX inhibitor.

2. Kombinované balení, ve kterém je kyselina eikosapentaenová ve formě uvedené v příkladu 1 ve formě kapsle z měkké nebo tuhé želatiny a COX nebo LOX inhibitor je ve formě tablety, kapsle nebo v jiné vhodné dávkové formě, kde tyto dvě dávkové formy jsou poskytnuty ve stejném balení s návodem pro jejich kombinované použití.

3. Prostředky jako v bodě 1 nebo 2, ve kterých přípravek kyseliny eikosapentaenové obsahuje více než 90% kyseliny eikosapentaenové a kde podíl kyseliny linoleové nebo kyseliny dokosaheptaenové je menší než 5%, výhodně menší než 1%.

4. Prostředky jako v bodech 1 až 3, ve kterých je EPA nahrazena nebo doplněna přípravkem mastné kyseliny vybrané ze skupiny zahrnují GLA, DGLA, AA a SA.

5. Prostředky jako v bodech 1 až 4, ve kterých je léčivem nesteroidní protizánětlivý lék s duálním účinkem na COX-1 a COX-2, jako je aspirin, ibuprofen, indomethacin nebo jakýkoliv jiným lék této třídy.

6. Prostředky jako v bodech 1 až 4, ve kterých je léčivem selektivní COX-2 inhibitor, jako je celecoxib, rofecoxib nebo jakýkoliv jiný selektivní inhibitor.

7. Prostředky jako v bodech 1 až 4, ve kterých je léčivem sloučenina, která má inhibiční aktivitu pro LOX s nebo bez inhibiční aktivity pro COX.

8. Prostředky jako v bodech 1 až 4, ve kterých je léčivem sloučenina, která inhibuje koenzym-A ligasy mastných kyselin (FACL).

9. Prostředky jako v bodech 1 až 4, ve kterých je smíseno dvě nebo více léčiv s inhibiční aktivitou pro COX-, LOX- nebo FACL.

P a t e n t o v é n á r o k y

1. Farmaceutický prostředek pro orální podání
v y z n a č u j í c í s e t í m, že obsahuje přípravek
mastné kyseliny obsahující více než 70% kyseliny
eikosapentaenové (EPA) nebo derivátu kyseliny eikosapentaenové
a méně než 10% kyseliny dokosahexaenové nebo derivátu kyseliny
dokosahexaenové a méně než 10% kyseliny linoleové nebo
derivátu kyseliny linoleové, který je ve stejné dávkové formě
nebo balení kombinován s inhibítorem enzymu vybraným ze
skupiny zahrnující inhibitor COX-1 a/nebo COX-2, inhibitor LOX
a inhibitor jednoho nebo více FACL enzymů.

2. Farmaceutický prostředek podle nároku 1
v y z n a č u j í c í s e t í m, že přípravek mastné
kyseliny obsahuje více než 80%, výhodně více než 90% kyseliny
eikosapentaenové nebo derivátu kyseliny eikosapentaenové a
méně než 5% kyseliny dokosahexaenové nebo derivátu kyseliny
dokosahexaenové a méně než 5% kyseliny linoleové nebo derivátu
kyseliny linoleové.

3. Farmaceutický prostředek podle nároku 1
v y z n a č u j í c í s e t í m, že přípravek mastné
kyseliny obsahuje více než 90%, výhodně více než 95% kyseliny
eikosapentaenové nebo derivátu kyseliny eikosapentaenové a
méně než 1% kyseliny dokosahexaenové nebo derivátu kyseliny
dokosahexaenové a méně než 1% kyseliny linoleové nebo derivátu
kyseliny linoleové.

4. Prostředek podle jakéhokoliv z nároků 1 až 3
v y z n a č u j í c í s e t í m, že přípravek mastné
kyseliny je ve formě volné kyseliny a/nebo derivátu vybraného

ze skupiny zahrnující: soli, jako jsou sodné, draselné nebo lithné soli; estery, jako jsou ethylestery a cholesterolové estery; mono-, di- a triglyceridy; amidy; fosfolipidy; a jakékoliv další deriváty, které mohou zvýšit koncentrace mastné kyseliny v krvi nebo ve tkáni.

5. Farmaceutický prostředek podle jakéhokoliv z nároků 1 – 4 v y z n a č u j í c í s e t í m, že EPA je v něm nahrazena nebo přidána k jednomu nebo více dalších přípravků kyseliny gamma-linolenové (GLA), kyseliny dihomogamma-linolenové (DGLA), kyseliny arachidonové (AA) a kyseliny stearidonové (SA), kde každý z těchto přípravků obsahuje méně než 10% kyseliny dokosaheptaenové a méně než 10% kyseliny linoleové.

6. Farmaceutický prostředek podle jakéhokoliv z předcházejících nároků v y z n a č u j í c í s e t í m, že inhibitorem enzymu je kombinovaný inhibitor COX-1 a COX-2, nebo selektivní COX-2 inhibitor, nebo inhibitor jedné LOX skupiny enzymů, nebo kombinovaný inhibitor COX a LOX enzymů.

7. Farmaceutický prostředek podle jakéhokoliv z nároků 1–6 v y z n a č u j í c í s e t í m, že je použit pro léčbu jakékoliv formy nádorů nebo nádorové kachexie.

8. Farmaceutický prostředek podle jakéhokoliv z nároků 1–6 v y z n a č u j í c í s e t í m, že je použit pro léčbu jakékoliv formy psychiatrických onemocnění, včetně schizofrenie, schizoafektivních poruch, schizotypie, deprese, úzkosti, bipolární poruchy, manie, hraničních poruch osobnosti, alkoholismu a hyperaktivity spojené s poruchou osobnosti nebo jakéhokoliv jiného psychiatrického onemocnění.

9. Farmaceutický prostředek podle jakéhokoliv z nároků 1-6 v y z n a č u j í c í s e t í m, že je použit pro léčbu jakéhokoliv formy neurologického nebo neurodegenerativního onemocnění, včetně Parkinsonovi nemoci, Alzheimerovi nemoci, amyotrofické laterální sklerosy, Huntingtonovi nemoci a jiných "tripletových onemocnění", mrtvice, multiinfarktové a jiné demence, roztroušené sklerosy, chronické únavy a epilepsie.

10. Farmaceutický prostředek podle jakéhokoliv z nároků 1-6 v y z n a č u j í c í s e t í m, že je použit pro léčbu jakéhokoliv formy zánětlivého onemocnění, včetně jakéhokoliv formy artritidy, jakéhokoliv formy zánětlivého onemocnění kůže, včetně psoriasis a ekzému, astmatu, jakéhokoliv formy zánětlivého onemocnění gastrointestinálního traktu, včetně ulcerativní kolitidy a Crohnovi nemoci, a jakéhokoliv formy zánětlivého onemocnění jiného orgánu, včetně ledvin, reprodukčního systému, očí a mozku.

11. Farmaceutický prostředek podle jakéhokoliv z nároků 1-6 v y z n a č u j í c í s e t í m, že je použit pro léčbu jakéhokoliv formy kardiovaskulárního nebo cerebrovaskulárního onemocnění.

12. Farmaceutický prostředek podle jakéhokoliv z nároků 1-6 v y z n a č u j í c í s e t í m, že je použit pro léčbu jakéhokoliv formy respiračního onemocnění, jako je asthma nebo chronická obstrukční nemoc plicní.

13. Farmaceutický prostředek podle jakéhokoliv z nároků 1-6 v y z n a č u j í c í s e t í m, že je použit pro léčbu jakéhokoliv formy metabolického onemocnění, včetně diabetu, syndromu X a jakéhokoliv poruchy metabolismu vápníku, včetně osteoporosy, urolithiasy nebo tvorby kamenů v močovém traktu.

14. Farmaceutický prostředek podle jakéhokoliv z nároků 1–6 v y z n a č u j í c í s e t í m, že je použit pro léčbu jakéhokoliv onemocnění ledvin nebo močového traktu.

15. Farmaceutický prostředek podle jakéhokoliv z nároků 1–6 v y z n a č u j í c í s e t í m, že je použit pro léčbu jakékoli formy onemocnění reprodukčního systému, včetně bolesti prsů, premenstruačního syndromu, dysmenorrhey nebo endometriosisy.

16. Současné podání přípravku mastné kyseliny ve farmaceutickém prostředku podle jakéhokoliv z nároků 1 až 5 s inhibitorem COX-1 nebo COX-2 nebo LOX nebo jednoho nebo více FACL enzymů při léčbě jakéhokoliv z následujících onemocnění:
jakékoli formy nádorů;
jakékoli formy psychiatrických onemocnění, včetně schizofrenie, schizoafektivních poruch, schizotypie, deprese, úzkosti, bipolární poruchy, manie, hraničních poruch osobnosti, alkoholismu a hyperaktivity spojené s poruchou osobnosti nebo jakéhokoliv jiného psychiatrického onemocnění;
jakékoli formy neurologického nebo neurodegenerativního onemocnění, včetně Parkinsonovi nemoci, Alzheimerovi nemoci, amyotrofické laterální sklerosy, Huntingtonovi nemoci a jiných "tripletových onemocnění", mrtvice, multiinfarktové a jiné demence, roztroušené sklerosy, chronické únavy a epilepsie;
jakéhokoliv formy zánětlivého onemocnění, včetně jakékoli formy artritidy, jakékoli formy zánětlivého onemocnění kůže, včetně psoriasy a ekzému, astmatu, jakékoli formy zánětlivého onemocnění gastrointestinálního traktu, včetně ulcerativní kolitidy a Crohnovi nemoci, a jakékoli formy zánětlivého onemocnění jiného orgánu, včetně očí a mozku;

jakékoliv formy kardiovaskulárního nebo cerebrovaskulárního onemocnění;

jakékoliv formy respiračního onemocnění;

jakékoliv formy metabolického onemocnění, včetně diabetu, syndromu X a jakékoliv poruchy metabolismu vápníku, včetně osteoporosy, urolithiasy nebo tvorby kamenů v močovém traktu;

jakéhokoliv onemocnění ledvin nebo močového traktu;

jakékoliv formy onemocnění nebo poruchy reprodukčního systému nebo menstruačního cyklu.

17. Použití přípravku mastné kyseliny ve farmaceutickém prostředku podle jakéhokoliv z nároků 1 až 5 a inhibitoru COX-1 nebo COX-2 nebo LOX nebo jednoho nebo více FACL enzymů při výrobě léčiva pro léčbu jakéhokoliv z následujících onemocnění:

jakékoliv formy nádorů;

jakékoliv formy psychiatrických onemocnění, včetně schizofrenie, schizoafektivních poruch, schizotypie, deprese, úzkosti, bipolární poruchy, manie, hraničních poruch osobnosti, alkoholismu a hyperaktivity spojené s poruchou osobnosti nebo jakéhokoliv jiného psychiatrického onemocnění;

jakékoliv formy neurologického nebo neurodegenerativního onemocnění, včetně Parkinsonovi nemoci, Alzheimerovi nemoci, amyotrofické laterální sklerosy, Huntingtonovi nemoci a jiných "tripletových onemocnění", mrtvice, multiinfarktové a jiné demence, roztroušené sklerosy, chronické únavy a epilepsie;

jakéhokoliv formy zánětlivého onemocnění, včetně jakékoliv formy artritidy, jakékoliv formy zánětlivého onemocnění kůže, včetně psoriasis a ekzému, astmatu, jakékoliv formy zánětlivého onemocnění gastrointestinálního traktu, včetně ulcerativní kolitidy a Crohnovi nemoci, a jakékoliv formy zánětlivého onemocnění jiného orgánu, včetně očí a mozku;

jakékoliv formy kardiovaskulárního nebo cerebrovaskulárního onemocnění;

jakékoliv formy respiračního onemocnění;

jakékoliv formy metabolického onemocnění, včetně diabetu, syndromu X a jakékoliv poruchy metabolismu vápníku, včetně osteoporosy, urolithiasy nebo tvorby kamenů v močovém traktu;

jakéhokoliv onemocnění ledvin nebo močového traktu;

jakékoliv formy onemocnění nebo poruchy reprodukčního systému nebo menstruačního cyklu.

20.10.03

111

2001-2008

Obr. 1 Metabolismus esenciální mastné kyseliny (EFA)

n-6 série		n-3-série	
18:2n-6	Linoleová	α -linolenová	18:3n-3
	<input type="checkbox"/> delta-6-desaturace	<input type="checkbox"/>	
18:3n-6	γ -linolenová	stearidonová	18:4n-3
	<input type="checkbox"/> elongace	<input type="checkbox"/>	
20:3n-6		eikosatetraenová (n=3)	20:4n-3
	dihomogammalinolenová		
	<input type="checkbox"/> delta-5-desaturace	<input type="checkbox"/>	
20:4n-6		20:5n-3	
	arachidonová	eikosapentaenová	
	<input type="checkbox"/> Elongace	<input type="checkbox"/>	
22:4n-6	adrenová	dokosapentaenová (n=3)	22:5n-3
	<input type="checkbox"/> delta-4-desaturace	<input type="checkbox"/>	
22:5n-6	dokosapentaenová (n=6)	22:6n-3	
		dokosahexaenová	