

PŘÍHLÁŠKA VYNÁLEZU

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

(21) Číslo dokumentu:

2002 - 4173

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **20.06.2001**

(32) Datum podání prioritní přihlášky: **29.06.2000**

(31) Číslo prioritní přihlášky: **2000/0016045**

(33) Země priority: **GB**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **14.05.2003**
(Věstník č. 5/2003)

(86) PCT číslo: **PCT/GB01/02717**

(87) PCT číslo zveřejnění: **WO02/002105**

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl. ⁷:

A 61 K 31/202

A 61 P 25/18

A 61 P 39/00

(71) Přihlašovatel:

LAXDALE LIMITED, Stirling, GB;

(72) Původce:

Horrobin David Frederick, Stirling, GB;

(74) Zástupce:

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

(54) Název přihlášky vynálezu:

Terapeutické kombinace mastných kyselin

(57) Anotace:

Řešením je použití kyseliny eicosapentaenové (EPA) v kombinaci s kyselinou arachidonovou (AA) nebo prekurzorem AA, vybraným z DGLA a GLA za vzniku farmaceutického přípravku.

Metabolismus esenciálních mastných kyselin (EFA)

n-6 série		n-3 série	
18:2n-6	linoleová	alfa linolenová	18:3n-3
	delta-6-desaturace		
18:3n-6	gamma-linolenová	stearidonová	18:4n-3
	elongace		
20:3n-6	dihomogama-linolenová	eicosa tetraenová (n-3)	20:4n-3
	delta-5-desaturace		
20:4n-6	arachidonová	eicosapentaenová	20:5n-3
	elongace		
22:4n-6	adrenová	docosapentaenová (n-3)	22:5n-3
	delta-6-desaturace		
22:5n-6	docosapentaenová (n-6)	docosahexaenová	22:6n-3

Dosavadní stav techniky

sobě mnoho přímých účinků na regulaci protein kináz a dalších enzymů, modulaci pohybů kalcia a dalších iontů, aktivaci receptorů, jako jsou receptory nazývané peroxisome proliferator activated receptors (PPAR), a na modulaci funkce genů. Dále může být AA zkonvertována na obrovské množství aktivnějších derivátů známých pod obecným názvem eicosanoidy. Ty zahrnují prostaglandiny, leukotrieny, tromboxany, různé typy hydroxykyselin, lipoxiny, hepoxiliny a mnoho dalších sloučenin. Tyto látky často hrají roli v zánětlivých a trombotických reakcích a jsou často považovány vzhledem ke svým celkovým účinkům za škodlivé. Toto je ilustrováno faktem, že intravenózní AA je často letální pro své trombotické účinky, a faktem, že steroidy, které jsou široce používány obzvláště pro svoje protizánětlivé účinky, blokují uvolňování AA fosfolipázami. Navíc třída léků známých jako inhibitory cyklooxygenázy, které zahrnují aspirin a mnoho dalších dobře známých sloučenin, se známými antitrombotickými a protizánětlivými účinky, inhibuje konverzi AA na prostaglandiny a tromboxany.

Tento koncept potenciální toxicity AA se dobře ujal. Expertní organizace v tomto oboru, International Society for the Study of Fatty Acids and Lipids (ISSFAL) organizovala v roce 1999 sympóziu spolu s US National Institutes of Health. Cílem sympózia bylo vypracovat doporučení týkající se použití EFA u člověka. Účastníci, všichni vedoucí experti v oboru, neměli žádné pochyby o škodlivých účincích AA a zdůraznili toto ve svém závěrečném usnesení (AP Simopoulos et al, Essentiality of and recommended dietary intakes for omega-6 and omega-3 fatty acids, Nutrition and Metabolism 1999; 43: 127-130). Bulletin ISSFAL týkající se tohoto sympózia uvedl, že "po velké diskusi bylo dosaženo konsensu, co se týká důležitosti snížení omega-6 polynenasycených mastných kyselin (PUFA), i když omega-3 PUFA jsou zvýšeny v dietě dospělých a novorozenců pro optimální

funkci mozku a kardiovaskulárního aparátu. Toto je nezbytné ke snížení nežádoucích účinků kyseliny arachidonové a jejích eicosanoidových produktů.

Oproti tomuto obecnému pohledu na toxicitu AA podpořili experti ISSFAL a NIH horlivě význam n-3 EFA, obzvláště EPA a DHA pro lidské zdraví. Bylo uvažováno, že EPA a DHA by mohly nahradit AA ve fosfolipidech buněčných membrán a také snížit syntézu AA z kyseliny linoleové. Bylo očekáváno, že snížení hladin AA pomocí EPA a/nebo DHA bude mít široce prospěšné účinky na lidské zdraví.

Popis vynálezu

Předkládaný vynález je výsledkem nedávných překvapivých pozorování vynálezce, které naznačuje, že tato úvaha může být chybná. Oproti obecnému názoru expertů bylo nyní zjištěno, že AA je vysoce žádoucí, spíše než nežádoucí a může být užitečně podávat AA ve spojení s EPA. Předkládaný vynález poskytuje tuto kombinální léčbu.

Předkládaný vynález poskytuje farmaceutické přípravky obsahující eicosapentaenovou kyselinu nebo jakýkoli příslušný derivát (odtud kolektivně nazývány jako EPA) a kyselinu arachidonovou (AA), jak je uvedeno v připojených patentových nárocích. AA může být nahrazena jedním nebo více prekurzory, DGLA nebo GLA. Poměr EPA ku AA je přednostně mezi 1:1 a 20:1.

EPA je přednostně poskytnuta v dávce mezi 100 mg a 10000 mg/den. Přípravek může být jediným preparátem obsahujícím 100-10000 mg EPA. Alternativní horní limit je 5000 mg EPA. Přípravky podle vynálezu obsahují přednostně 1 - 4 g EPA a 0,1 - 2,0 g kyseliny arachidonové (AA). Ještě preferovaná množství jsou 1,5 - 3 g EPA a 0,2 - 1 g AA.

Přípravek může být přípravkem s jednou denní dávkou, kterým se v jedné dávce podává výše uvedené množství, nebo může být v pohodlných rozdělených dávkách, například ve formě denní dávky tvořené čtyřmi měkkými želatinovými nebo jinými kapslemi, kde každá obsahuje 500 mg EPA v příslušné formě a 150 mg AA v příslušné formě.

Preparáty prvního aspektu předkládaného vynálezu jsou připraveny kombinací EPA v biologicky asimilovatelné formě, v které je EPA alespoň 50% čistá, přednostně 90% čistá, a arachidonové kyseliny (AA) v biologicky asimilovatelné formě. Výchozí materiály musí zahrnovat materiál obsahující významná množství EPA. To samé platí pro AA, která musí být alespoň 30% čistá, přednostně alespoň 90% čistá.

Aktivní složka přípravků je složena stále přednostně v podstatě zcela z EPA a AA, nebo prekurzoru AA. V tomto případě nejsou přítomna žádná významná množství jiných EFA.

Zahrnutý mohou být dochucující a emulzifikační látky, aby byly přípravky chutné. Mohou být přítomny další ředící a excipientní látky. Přípravek pro požití může být ve formě kapsle, suchého prášku, tablety, oleje, emulze nebo v jakékoli jiné příslušné formě. Kapsle mohou být tvrdé nebo měkké želatinové kapsle, agarové kapsle nebo jakékoli jiné vhodné kapsle.

EPA je přednostně složena z triglyceridu nebo etyl esteru, který je 50% čistý nebo čistší, přednostněji více než 90% čistý. Další formy mastných kyselin, které mohou být užitečné, zahrnují volné kyseliny, soli, estery jakéhokoli typu, mono-, di- nebo triglyceridy, fosfolipidy nebo jakoukoli jinou formu, která vede k inkorporaci EPA do tělesných tkání. Pokud jsou uvažovány fosfolipidy, je z předkládaného vynálezu specificky

vyloučeno, že je použit fosfolipid obsahující dvě různé mastné kyseliny, což znamená, že obsahuje EPA i AA (nebo prekurzor AA). Fosfolipidy obsahující EPA však mohou být použity v předkládaných přípravcích, jsou-li kombinovány s fosfolipidy obsahujícími AA nebo prekurzor AA.

Přípravky, které jsou předmětem předkládaného vynálezu, mohou být použity pro léčbu celé řady onemocnění a poruch obsahujících:

jakoukoli psychiatrickou, neurologickou nebo jinou chorobu centrálního nebo periferního nervového systému - obzvláště se jedná o schizofrenii, deprese, bioplární poruchy a degenerativní onemocnění mozku zahrnující Alzheimerovu chorobu a další demence a Parkinsonovu chorobu;

astma a jiné respirační choroby;

onemocnění gastrointestinálního traktu zahrnující nespecifické střevní záněty a syndrom dráždivého tračníku;

zánětlivá onemocnění postihující jakýkoli systém;

kardiovaskulární choroby;

dyslipidémie, jakoukoli formu diabetu nebo jakoukoli formu metabolických chorob;

dermatologická onemocnění;

onemocnění ledvin nebo vylučovacích cest;

jaterní choroby;

onemocnění mužských nebo ženských reprodukčních orgánů, jako jsou například onemocnění prsu nebo prostaty;

nádorová onemocnění nebo nádorová kachexie;

onemocnění hlavy a krku zahrnující onemocnění dutiny ústní a zubů, očí nebo uší;

infekce viry, bakteriemi, plísněmi, prvoky nebo jinými organismy.

Mohou být také užívány jako obecný nutriční doplněk.

Předkládaný vynález dále poskytuje způsob léčby nebo prevence jakékoli z výše uvedených onemocnění nebo stavů, obzvláště neurologických a psychiatrických chorob, obzvláště schizofrenie, deprese, bioplárních poruch a degenerativních onemocnění mozku zahrnujících Alzheimerovu chorobu a další demence a Parkinsonovu chorobu. Léčba nebo způsob prevence jsou uskutečňovány například kombinovanou aplikací EPA a AA v dávkovacím režimu mezi 100 mg a 10 000 mg/den EPA a poměrem EPA ku AA mezi 1 : 1 a 20 : 1. Místo AA může být použit prekurzor AA vybraný z DGLA a GLA. Přednostní rozmezí EPA ku AA (nebo jeho prekurzoru) je mezi 1:1 a 5:1.

Předkládaný vynález dále poskytuje způsob léčby nebo prevence jakékoli onemocnění vybraného z následujících chorob:

astma a jiné respirační choroby;

onemocnění gastrointestinálního traktu zahrnující nespecifické střevní záněty a syndrom dráždivého tračníku;

zánětlivá onemocnění postihující jakýkoli systém;

kardiovaskulární choroby;

jakákoli forma dyslipidémie, jakákoli forma diabetu nebo jakákoli forma metabolických chorob;

dermatologická onemocnění;

jakákoli forma onemocnění ledvin nebo vylučovacích cest;

jakákoli forma jaterních chorob;

jakákoli forma onemocnění mužských nebo ženských reprodukčních orgánů, nebo se vztahem k sekundárním pohlavním orgánům, jako jsou například prs nebo prostata;

jakákoli forma nádorového onemocnění nebo nádorové kachexie;

jakékoli onemocnění hlavy a krku zahrnující onemocnění dutiny ústní a zubů, očí nebo uší;

jakákoli forma infekce viry, bakteriemi, plísněmi, prvoky nebo jinými organismy

pomocí, například, kombinované aplikace EPA a AA v dávkovacím režimu mezi 100 mg a 10 000 mg/den EPA a poměrem EPA ku AA

mezi 1 : 1 a 20 : 1. Místo AA může být použit prekurzor AA, DGLA nebo GLA. Přednostní rozmezí EPA ku AA (nebo jeho prekurzoru) je mezi 1:1 a 5:1.

V předkládaném vynálezu je zahrnuto použití přípravků, které jsou předmětem vynálezu při výrobě léku pro léčbu nebo prevenci jakéhokoli onemocnění nebo poruchy zahrnující onemocnění uvedená výše.

Navržené specifické terapeutické preparáty jsou takové preparáty, které poskytují ne méně než 100 mg a ne více než 10000 mg EPA/den v kombinaci s AA, DGLA nebo GLA, v dávkách mezi 100 mg a 10000 mg/den. Alternativní horní limit je 5000 mg/den mastných kyselin. Obzvláště přednostní množství jsou 1-4 g za den EPA v kombinaci s 0,1 - 2,0 g za den arachidonové kyseliny, nebo jednoho z jejích prekurzorů, GLA nebo DGLA. Ještě přednostní preparát obsahuje 1,5 - 3 g EPA a 0,2 - 1g AA. Předkládaný vynález dále poskytuje přípravek, například v jednodenní dávce obsahující 1,5 - 3 g EPA a 0,1 - 2,0 g arachidonové kyseliny nebo jednoho z jejích prekurzorů.

Poměr EPA ku omega-6-mastné kyselině je důležitý, protože příliš mnoho EPA pravděpodobně vede ke ztrátě AA z membrán, zatímco příliš mnoho AA může vést k nežádoucím účinkům pro nadměrnou konverzi AA na eikosanoidy. Poměr EPA ku AA nebo DGLA či GLA by proto neměl být nikdy menší než 1 : 1, měl by být přednostně v rozmezí mezi 20 : 1 a 1 : 1 a ještě přednostněji v rozmezí 5 : 1 a 1 : 1. Tyto kombinace zajistí zvýšení a udržení prospěšných účinků EPA dokonce při relativně vysokých dávkách EPA, protože poskytnutí AA a jejích prekurzorů, zabrání depleci AA, ke které může dojít, je-li podáváno příliš mnoho EPA samotné.

Během absorpce ze střeva a v těle jsou části EPA snadněji transformovány intaktní z jedné chemické formy na druhou. Jednoduché estery, jako jsou například etyl nebo metyl estery jsou snadno štěpeny esterázami a uvolněné mastné kyseliny mohou být poté navázány albuminem nebo jinými vazebnými nebo transportními proteiny, nebo inkorporovány do komplexních lipidů, jako jsou například fosfolipidy, estery cholesterolu nebo glyceridy. Mastné kyseliny v předkládaných přípravcích mohou být proto podávány v jakékoli formě, jako jsou například glyceridy, estery, volné kyseliny, soli, fosfolipidy, amidy nebo v jakékoli jiné formě, která vede k jejich inkorporaci do krve a buněčných membrán.

EPA, AA, DGLA nebo GLA mohou být odvozeny z jakéhokoli vhodného zdroje zahrnujícího oleje rostlinných semen, mikrobiální oleje z řas nebo plísní, či mořské oleje z ryb nebo jiných mořských živočichů. Ty mohou být použity v jakékoli formě přirozeného oleje, pokud tento olej splňuje požadavky na čistotu výchozího materiálu, nebo mohou být purifikovány za vzniku produktů obsahujících 30%, 40%, 50%, 60% 70%, 80%, 90% nebo více mastné kyseliny. Obzvláště užitečnou formou EPA je vysoce purifikovaný etylester popsáný v patentové náplni na základě předběžné UK náplně 9901809.1. Syntetické cesty jsou také možné, ačkoli v současnosti nejsou ekonomicky přijatelné.

Jakmile jsou oleje obsahující jednotlivé mastné kyseliny získány a purifikovány, jak je to nezbytné, mohou být výchozí materiály smíšeny za vzniku požadovaných poměrů EPA ku AA, DGLA nebo GLA popsáných výše. Smíšené přípravky mastných kyselin mohou být poté inkorporovány do jakékoli vhodné dávkovací formy pro perorální, enterální, parenterální, rektální, vaginální, dermální nebo jiné podání. Vhodnými způsoby podání jsou měkké nebo tvrdé želatinové kapsle,

ochucené olejové směsi, emulzifikované nebo jiné tekuté formy a mikroenkapsulované prášky nebo jiné suché formy vehikul.

Příklady provedení vynálezu

a) Měkké nebo tvrdé želatinové kapsle každá obsahující 500 mg nebo 1000 mg směsi 10 dílů 95% čisté etyl-EPA na 2 díly 95% čisté AA;

b) Jako v a), ale kde AA a EPA etylestery jsou nahrazeny mastnými kyselinami v jakékoli jiné vhodné bioasimilovatelné formě, jako jsou například volná kyselina, tri-, di- nebo monoglycerid, další estery, soli, jako jsou například sodné, draselné nebo lithné soli, amidy, fosfolipidy nebo jakékoli jiné vhodné deriváty;

c) Jako v a) nebo b) , ale kde EPA nebo derivát EPA jsou 50%, 60%, 70%, 80% nebo 90% čisté, a kde AA nebo její derivát jsou 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80% nebo 90% čisté;

d) Jako v a)-c), ale kde poměr EPA ku AA je kdekoli v rozmezí od 1:1 do 20:1;

e) Jako v a)-d), ale kde je materiál ve formě mikroenkapsulovaného prášku, který může být použit jako prášek nebo může být komprimován do tablet. Takové prášky mohou být připraveny celou řadou technologií známých osobám znalým oboru;

f) Jako v a)-d), ale ke přípravě je tekutý nebo emulze, vhodně dochucené pro chutnost perorálního podání;

d) Jako a)-d), ale kde materiál je formulován do materiálu vhodného pro topické podání, jako jsou například krém nebo mast;

h) Jako v a)-h), ale kde AA je nahrazena jedním z jejích prekurzorů, GLA nebo DGLA.

Stručný popis obrázků

Obr. 1 Metabolické dráhy dvou sérií esenciálních mastných kyselin.

Experimentální data

Studie byla provedena podáním placeba a třech různých dávek EPA, 1g, 2g a 4 g/den pacientům se schizofrenií, kteří také užívali antischizofrenní lék clozapin. Předchozí pilotní studie naznačily, že EPA by mohla mít žádoucí účinky a bylo očekáváno, že čím vyšší bude dávka, tím vyšší bude účinek. Studie se zúčastnilo 31 pacientů, kteří byli sledováni po dobu 12 týdnů. Pacienti byli hodnoceni na začátku studie a za 12 týdnů za použití testu Positive and Negative Symptom Scale for Schizophrenia (PANNS). Procento zlepšení od výchozího stavu je uvedeno v tabulce 1. Placebo mělo malý efekt, 1 g/den měl větší efekt, 2 g/den vedlo k velkému efektu 26% ve srovnání s běžným 15-20% zlepšením na této stupnici způsobeným existujícími léky na schizofrenii. Bylo očekáváno, že 4 g/den by mohly vést k nejlepšímu účinku, ale toto se nestalo. Účinek 4 g/den byl významně nižší, než účinek 2 g/den a srovnatelný s účinkem 1 g/den.

Tabulka 1. Procento zlepšení od začátku studie a za 12 týdnů za použití testu Positive and Negative Symptom Scale for Schizophrenia (PANNS) u pacientů, kterým bylo podáváno placebo, 1 g/den, 2 g/den nebo 4 g/den etyl eicosapentaenoátu

	Placebo	1 g	2 g	4 g
N	7	9	9	6
zlepšení	6,0%	18,3%	26,0%	16,3

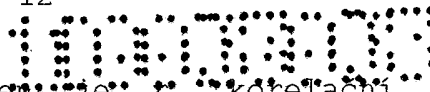
U těchto pacientů a také v další sérii pacientů byly měřeny v lidských červených krvinkách hladiny DGLA, AA, EPA a DHA před zahájením léčby a za 12 týdnů. Výsledky byly částečně očekávány a částečně překvapivé a jsou uvedeny v tabulce 2. Jak bylo očekáváno, došlo k na dávce zvýšení EPA, které bylo tím vyšší, čím vyšší byla dávka. Bylo také očekáváno, že dojde k progresivnímu poklesu AA, čím větší bude dávka EPA, tím větší bude pokles AA. Toto se však nestalo. 1 g/den EPA vedl k malému nárůstu AA, zatímco 2 g/den vedly k velkému nárůstu. 4 g/den EPA vedly k očekávanému poklesu AA.

Tabulka 2. Změny od začátku studie a za 12 týdnů v koncentraci (v ug/g) eicosapentaenové kyseliny (EPA) a arachidonové kyseliny (AA) v červených krvinkách ve čtyřech skupinách schizofrenních pacientů, kterým bylo podáváno placebo, 1 g/den, 2 g/den nebo 4 g/den etyl EPA. + znamená nárůst a - znamená pokles

	Placebo	1 g	2 g	4 g
EPA	-0,6	+ 2,4	+ 33,7	+ 49,0
AA	-12,6	+ 2,7	+ 29,4	- 26,5

Bylo zjištěno, že zlepšení ve schizofrenních symptomech bylo více ve vztahu ke změnám v AA než ke změnám v EPA. Toto bylo testováno na větší sérii pacientů, kde zlepšení v PANSS bylo korelováno se změnami ve všech hlavních EFA. Hodnoty r , korelačního koeficientu, jsou uvedeny v tabulce 3, stejně jako je uveden statistický význam vztahu. r hodnota 1,0 znamená, že dva parametry jsou perfektně ve vztahu, zatímco r hodnota 0,0 znamená, že neexistuje žádný vztah.

Tabulka 3. Korelace mezi změnou od začátku studie a za 12 týdnů na celkovém skóre PANSS a změnou od začátku studie a za 12 týdnů v koncentraci různých esenciálních mastných kyselin



v červených krvinkách. Uveden je r , korelační koeficient z lineární regresní analýzy. p je statistický význam vztahu.

Mastná kyselina	Korelační koeficient r	Signifikance $p=$
Dihomogamalinolenová (DGLA)	-0,51	0,09
Arachidonová (AA)	-0,81	0,001
Eicosapentaenová (EPA)	-0,07	0,84
Docosapentaenová (DPA)	-0,12	0,76
Docosahexaenová (DHA)	-0,35	0,13

Z tabulky je jasné, že daleko nejsilnější vztah je s AA a druhý nejsilnější vztah je s DGLA. Nárůsty v těchto dvou mastných kyselinách jsou silně sdruženy se zlepšením schizofrenních příznaků, jak je ukázáno poklesem skóre PANSS, tudíž negativní korelací. Oproti tomu neexistuje téměř žádný vztah s EPA, protože vysoké dávky EPA jsou sdruženy s poklesem hladin AA v červených krvinkách a ztrátou klinického účinku.

Tyto výsledky byly úplně neočekávané. Daleko od názoru, že EPA samotná je nejžádanější mastnou kyselinou v buněčných membránách, se zdá, že AA a DGLA jsou více užitečné. Nejpravděpodobnější interpretace tohoto je, že AA je žádoucí, je-li zachována v membránových fosfolipidech a nekonvertována na potenciálně nebezpečné eicosanoidy. Účinkem EPA může být inhibovat fosfolipázy a tak udržet AA ve fosfolipidové formě. Velmi vysoké dávky EPA však vytlačují AA a terapeutický účinek je ztracen.

Tato interpretace byla podpořena pilotní studií, v které AA samotná byla podávána pěti pacientům se schizofrenií. Bylo očekáváno, že tito pacienti by se měli zlepšit, ale jejich stav se zhoršil. Podání AA, bez EPA k inhibici fosfolipáz, mohlo vést ke zvýšené tvorbě eicosanoidů spíše než k inkorporaci AA do fosfolipidů.

Závěr, který může být z těchto studií učiněn, je, že EPA je žádoucí, ne sama o sobě, ale protože zvyšuje hladinu AA v membránových fosfolipidech. Vysoké dávky EPA, samy o sobě ne příliš cenné, mohou být nežádoucí, protože vedou k nadměrné ztrátě AA z membrán. Způsob, jak tento fakt obejít a jak zvýšit jasně žádoucí účinky EPA, je udržet relativně nízké dávky EPA, ale také zvýšit koncentraci AA podáním EPA s buďto AA nebo jedním z jejích prekurzorů, DGLA nebo kyselinou gama-linolenovou (GLA). Když byla AA v dávce 1 g/den podávána dvěma pacientům, kteří již užívali EPA 2 g/den po dobu tří měsíců, došlo u těchto pacientů k dalšímu významnému zlepšení bez jakéhokoli patrného zhoršení, když byla AA podávána samotná.

US Patent 4977187 poskytl kombinace n-3 mastných kyselin a n-6 mastných kyselin a vitamínu E pro léčbu schizofrenie. Tento patent však nesoustředil pozornost na specificky AA nebo specificky EPA, nebo na specifickou kombinaci EPA s AA nebo jejich bezprostředními prekurzory, nebo na specifické dávky a poměry EPA a AA popsané v této specifikaci. V patentu US 4977198 a korespondujících patentech mohla být zkombinována s n-3 mastnou kyselinou v jakémkoli poměru jakákoli n-6 mastná kyselina.

Přehled literatury naznačuje, že zde popsaný fenomén, není pouze pravdivý pro schizofrenii, ale také pro několik onemocnění, kde EPA je terapeuticky užitečná. Existuje mnoho studií popisujících význam produktů obsahujících nízké dávky EPA pro kardiovaskulární choroby, zánětlivá onemocnění a další poruchy. Avšak když výzkumníci přistoupili k vyšším dávkám, byly tyto žádoucí terapeutické účinky ztraceny. Abychom ukázali dva příklady, vysoké dávky EPA neměly vůbec žádné prospěšné účinky u pacientů, kteří podstoupili angioplastiku pro onemocnění koronárních tepen nebo u pacientů

s nespecifickými střevními záněty, ačkoli dřívější studie s menšími dávkami EPA přinesly silné důkazy o prospěšnosti. Autoři nemají žádné skutečné vysvětlení pro selhání studie a neuvažovaly možnost, že nadměrná deplece AA mohla být příčinou.

Použití přípravků, které jsou předmětem předkládaného vynálezu, by mohlo mít velmi široký rozsah.

7. Farmaceutické přípravky podle jakéhokoli předcházejícího patentového nároku, v kterých je AA nahrazena jejím prekurzorem DGLA.

8. Farmaceutické přípravky podle jakéhokoli předcházejícího patentového nároku, v kterých je AA nahrazena jejím prekurzorem GLA.

9. Farmaceutické přípravky podle jakéhokoli předcházejícího patentového nároku obsahující EPA a prekurzor AA, vybraný z DGLA a GLA, v kterých je EPA poskytnuta v dávce mezi 100 mg a 10000 mg/den, a v kterých je poměr EPA ku prekurzoru AA mezi 1:1 a 20:1.

10. Farmaceutické přípravky podle jakéhokoli předcházejícího patentového nároku dále obsahující dochucovací nebo emulzifikující látku.

11. Farmaceutické přípravky podle jakéhokoli předcházejícího patentového nároku, v kterých je EPA složena z triglyceridu nebo etylesteru, který je více než 90% čistý.

12. Farmaceutické přípravky podle jakéhokoli předcházejícího patentového nároku pro léčbu jakékoli psychiatrické, neurologické nebo jiné choroby centrálního nebo periferního nervového systému, obzvláště schizofrenie, deprese, bipolárních poruch a degenerativních onemocnění mozku zahrnující Alzheimerovu chorobu a další demence a Parkinsonovu chorobu.

13. Farmaceutické přípravky podle jakéhokoli z patentových nároků 1-11 pro použití v léčbě jakéhokoli onemocnění vybraného ze skupiny obsahující:

astma a jiné respirační choroby;

onemocnění gastrointestinálního traktu zahrnující nespecifické střevní záněty a syndrom dráždivého tračníku;

zánětlivá onemocnění postihující jakýkoli systém;

kardiovaskulární choroby;

jakoukoli formu dyslipidémie, jakoukoli formu diabetu nebo
jakoukoli formu metabolických chorob;
jakoukoli formu dermatologických onemocnění;
jakoukoli formu onemocnění ledvin nebo vylučovacích cest;
jakoukoli formu jaterních chorob;
jakoukoli formu onemocnění mužských nebo ženských
reprodukčních orgánů, nebo sekundárních pohlavních orgánů,
jako jsou například prs nebo prostata;
jakoukoli formu nádorového onemocnění nebo nádorové kachexie;
jakoukoli formu onemocnění hlavy a krku zahrnující onemocnění
dutiny ústní a zubů, očí nebo uší; a
jakoukoli formu infekce viry, bakteriemi, plísněmi, prvoky
nebo jinými organismy.

14. Způsob léčby nebo prevence jakékoli psychiatrické,
neurologické nebo jiné choroby centrálního nebo periferního
nervového systému, obzvláště schizofrenie, deprese,
bipolárních poruch a degenerativních onemocnění mozku
zahrnující Alzheimerovu chorobu a další demence a Parkinsonovu
chorobu, pomocí aplikace přípravku podle jakéhokoli
z patentových nároků 1-14.

15. Způsob léčby nebo prevence jakéhokoli onemocnění vybraného
ze skupiny obsahující:
astma a jiné respirační choroby;
onemocnění gastrointestinálního traktu zahrnující nespecifické
střevní záněty a syndrom dráždivého tračníku;
zánětlivá onemocnění postihující jakýkoli systém;
kardiovaskulární choroby;
jakoukoli formu dyslipidémie, jakoukoli formu diabetu nebo
jakoukoli formu metabolických chorob;
jakoukoli formu dermatologických onemocnění;
jakoukoli formu onemocnění ledvin nebo vylučovacích cest;
jakoukoli formu jaterních chorob;

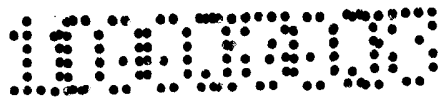
jakoukoli formu onemocnění mužských nebo ženských reprodukčních orgánů, nebo sekundárních pohlavních orgánů, jako jsou například prs nebo prostata;

jakoukoli formu nádorového onemocnění nebo nádorové kachexie;

jakoukoli formu onemocnění hlavy a krku zahrnující onemocnění dutiny ústní a zubů, očí nebo uší; a

jakoukoli formu infekce viry, bakteriemi, plísněmi, prvoky nebo jinými organismy,

pomocí aplikace přípravku podle jakéhokoli z patentových nároků 1-11.



2002-4143

100303

1/1

Metabolismus esenciálních mastných kyselin (EFA)

n-6 série		n-3 série	
18:2n-6	linoleová ↓	alfa linolenová ↓	18:3n-3
18:3n-6	delta-6-desaturace gamma-linolenová ↓	stearidonová ↓	18:4n-3
20:3n-6	elongace dihomogama-linolenová	↓	20:4n-3
20:4n-6	delta-5-desaturace arachidonová ↓	eicosa tetraenová (n-3) ↓	20:5n-3
22:4n-6	elongace adrenová ↓	eicosapentaenová ↓	22:5n-3
22:5n-6	delta-4-desaturace docosapentaenová (n-6)	docosapentaenová (n-3) ↓	22:6n-3
		docosahexaenová	