

76.974/DE

at tartalmaz gyógyszerkészítmények alkalmazása
Esszenciális N-3 zsírsavak a szívgyengeség és szívelégtelenség
terápiájában

KIVONAT

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

A találmány a gyógyszerkémia és a szív-érrendszeri orvoslás területére tartozik, és a szívgyengeség és a szívelégtelenség megelőzési és kezelési eljárásait biztosítja. Ezt esszenciális zsírsavak használatával oldja meg, melyek a gyógyszerészeti készítményben az eikozapentaénsav-etilészter (EPA) és a dokoza-hexaénsav-etilészter (DHA) keverékét tartalmazzák.

PK

FC3 03019

76.974/DE

A2



Esszenciális N-3 zsírsavak ^{at} tartalmazó gyógyszerkészítmények alkalmazása
a szívgyengeség és szívelégtelenség

terápiájában

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

A jelen találmány a gyógyszerkémia és a szív-érrendszeri orvoslás területére tartozik, és a szívgyengeség és a szívelégtelenség megelőzési és kezelési eljárásait biztosítja: a fenti két szívbetegségben, melyek közül a második az első progresszív evolúciójának eredménye.

A szívgyengeség olyan állapot, melyben a szív pumpáló funkciója a test anyagcsere követelményeinek szempontjából nem kielégítő. A pumpa deficit eltérő súlyosságától függően a szívgyengeség tünetmentes lehet és klinikailag még nem manifesztálódik. A szívgyengeség számos okra vezethető vissza, mint például a miokardiális funkciók betegségeire, ami a leggyakoribb ok, mivel az összehúzódást csökkenti, de az összehúzódó szövet vesztésével is járhat;

- a térfogati terhelésre, ami a normálisnál nagyobb percenkénti kamrai ürülést okozó betegségek következménye;
- a nyomási terhelésre, mely a kamrai kifolyással szembeni nagyobb ellenállást kialakító betegségek miatt lép fel.

A szívelégtelenség a szívgyengeség progresszív evolúciójának eredménye.

Továbbá, a betegségek széles spektruma a kamrák gyenge töltését vagy üritését okozhatja, mint például az olyan betegségek, melyek miogenikus (hipertrófiás kardiomiopátia, mitokondriális kardiomiopátiák) vagy többtényezős defektusok eredményei, melyek környezeti tényezőkhöz kötöttek, mint például a

cigarettázás, étrend, fizikai megterhelés, másodlagos szívbetegségek. Az összes ilyen betegségnek "közös a kimenetele", nevezetesen a szívelégtelenség, mely először a molekuláris mechanizmusok gyengülésével, majd a kamrai funkciók sérülésével jár. Ezért a szívelégtelenség különböző etiológiájú szindróma, mely a szív anatómiai és funkcionális anomáliáinak eredménye, melynél a szövetek anyagcsere követelményeit vagy a nagy töltési nyomással szembeni ellenállást a szív képtelen kielégíteni.

A szívelégtelenség klinikai jelekkel és szimptómákkal jellemezhető, melyek a test anyagcsere követelményeire adott nem kielégítő válaszában másodlagosak. Ez az állapot lehet akut vagy krónikus lefolyású.

A szívelégtelenség patofiziológiai értelmezései az évtizedek során figyelemre méltó evolúción mentek keresztül. Ezt a szindrómát az 50-es, 60-as években mint pumpa elégtelenséget tekintették, mely a vese rendellenes működésével társul, míg a 70-es 80-as években úgy tartották, hogy a pumpa diszfunkció a perifériás ellenállás növekedésével jár; és napjainkban úgy gondolják, hogy a pumpa funkció kimerülése neurohormonális aktivációval társul, olyan hemodinamikus károsodásokat eredményezve, melyek számos szerv és szervrendszer hibás működéséhez vezetnek.

A "szív pumpa funkciójának" jelenlegi gyógyszeres terápiája olyan gyógyszereket ölel fel, melyek a betegségek etiopatogenezisét különböző hatásmóddal, különböző pontokon befolyásolják. Példaként említjük az ACE-inhibitorokat (angiotenzin átalakító enzimek inhibitorai), a diuretikumokat, a nem-digitális pozitív inotróp gyógyszereket, mint például az adrenergikumokat és a foszfodiészteráz inhibitorokat, az arterioláris és venuláris értágí-

tókat, például hidralazin és izoszorbid-dinitrát, a béta-blokkolókat, például metoprolol és bisoprolol és a digitális származékokat, például digotoxint.

Jelenleg, ahogy azt a szakirodalomban egyértelműen bemutatták, az ipari országokban a szívelégtelenség a morbiditás és mortalitás fő okai. Az Amerikai Egyesült Államokban a 4,7 millió személy szívszélhűdést kapott, és évenként ez a szám 400000-rel nő.

A krónikus szívgyengeség elterjedtsége 1000 szívelégtelenségben szenvedő 50-59 éves személynél 8, míg 80-89 éveseknél ez a szám 66.

Ha azt tekintjük, hogy a szívelégtelenségben szenvedő betegek körülbelül 35 %-a legalább egy évben egyszer kórházba kerül, és hogy a férfiak 80 %-a és a nők 65 %-a 6 éven belül meghal, akkor a probléma, az összes drámai bizonyítékával együtt, közegészségügyi szintű.

Továbbá úgy tűnik, hogy a szívelégtelenség előfordulásának növekedése paradox módon a miokardiális infarktus és a más szív-érrendszeri betegség halálozási arányának csökkenésével jár. A jelenség fontosságának megítélésében a populáció elöregedése sokszorozó tényezőnek tűnik.

Ezért a szívgyengeség és a szívelégtelenség megelőzésének és terápiás kezelésének biztonságos és kényelmes eljárására szükség van, különösen az idősebb embereknél, a szív szokásos pumpafunkciójának helyreállítása (vagy szabályozása) érdekében.

A jelen találmány az arra rászoruló betegeknél a szívgyengeség és a szívelégtelenség megelőző és terápiás kezelési eljárását biztosítja, mely az ilyen betegekbe az esszenciális zsírsavak terä-

piásan hatásos mennyiségének beadását foglalja magában, ami keverékben (20:5 ω 3) eikozapentaénsav-etilésztert (EPA) (20:6 ω 3) dokozahexaénsav-etilésztert (DHA) tartalmaz, akár magában, akár más terápiás szerrel kombinációban.

A szakirodalomban jól ismert tény, hogy bizonyos esszenciális zsírsavak, különösen az ω 3 PUFA, például halolajokban, a szív-érrendszeri betegségek megelőzésében és kezelésében terápiás hatásúak, például az aterotrombitikus események és a hiperlipidémia megelőzésében és kezelésében.

A WO 89/11521 számú szabadalmi bejelentés folyamatot ír le keverékek ipari kivonásához állati és növényi olajokból, melyek nagy mennyiségben poli-telítetlen savakat, valamint EPA-t és DHA-t is tartalmaznak, és ezek etilésztereit. A zsírsavak keverékei, nevezetesen az EPA/DHA, amelyet a szakirodalomban leírt eljárással megkaphatunk [WO 89/11521 számú szabadalmi bejelentés], a szív-érrendszeri kórok kezelésében különösen hasznosak.

Ezért a jelen találmány tárgya olyan esszenciális zsírsavak használata, melyek az eikozapentaénsav-etilészter (EPA) és a dokozahexaénsav-etilészter (DHA) keverékét tartalmazzák gyógyszerészeti készítményben a szívbetegségek megelőzésére és kezelésére, melyeket a szívgyengeség és a szívelégtelenség mind krónikus, mind akut formái közül választunk ki.

A leírás egyszerűsítése érdekében az eikozapentaénsav-etilésztert és a dokozahexaénsav-etilésztert "EPA" illetőleg "DHA" rövidítés formában használjuk.

A jelen találmány szerinti esszenciális zsírsavak előnyösen azok, melyek nagy mennyiségben EPA-t és DHA-t tartalmaznak, például az EPA és a DHA tartalom nagyobb mint 25 tömeg%, elő-

nyösen körülbelül 30-100 tömeg%, különösen előnyösen körülbelül 85 %.

Az EPA az EPA/DHA keverékben előnyösen körülbelül 25-45 tömeg%-ban fordul elő, a DHA pedig előnyösen körülbelül 55-75 tömeg% tartományban található.

Mindenesetre a legelőnyösebb EPA és DHA arány körülbelül 0,6-1,1/1,3-1,8; különösen előnyösen körülbelül 0,9/1,5.

A jelen találmány szerinti esszenciális zsírsav a szakirodalomban leírt eljárással megkapható [5,656,667 számú Amerikai Egyesült Államok-beli szabadalmi bejelentés; és WO 89/11521 számú szabadalmi bejelentés].

A jelen találmány tárgya azoknak az esszenciális zsírsavaknak a használata is, melyek az eikozapentaénsav-etilésztert (EPA) és a dokozahexaénsav-etilésztert (DHA) gyógyszerészeti készítményben tartalmazzák a szívbetegségek megelőzésére és kezelésére, melyeket a szívgyengeség és a szívelégtelenség mind krónikus, mind akut formái közül választunk ki, ahol a gyógyszer a kombinált terápiához más terápiás szert is tartalmaz.

A "másik terápiás szer" szakkifejezés további egy, két vagy több szert jelenthet, előnyösen 2-10 szert, különösen 2-6 szert, a orvos előírásainak megfelelően, melyet kombinációban beadhatunk, nevezetesen akár egy időben akár külön-külön (lényegében szimultán vagy egymást követően) az esszenciális zsírsavval, mely a EPA és DHA keverékét tartalmazza.

A jelen találmány szerint az ilyen megelőző vagy kombinált kezelés terápiás szereinek példái az ACE-inhibitorok, a NEP-inhibitorok, az ACE/NEP-inhibitorok, az angiotenzin II átalakító enzim inhibitorai, a diuretikumok, a pozitív ionotróp gyógyszerek, a

foszfodiészteráz inhibitorok, az arterioláris és venuláris értágítók, a béta-blokkolók és a digitális glikozidok, vagy ezek keverékei.

A NEP nem más mint a pitvari nátrium ürítő peptid (ANP) peptidáza.

Az ACE-inhibitorok példái a következők: captopril, enalapril, lisinopril, fosinopril, cilazapril, benazapril, perindopril, quinapril, ramipril, trandolapril és delapril, különösen cilazapril, captopril és enalapril.

Az ACE/NEP-inhibitorok példái a következők: omapatrilat, sampatrilat és L-fenilalanin, N-[(2S)-2-(merkaptometil)-1-oxo-3-fenilpropil]-4-(2-tiazolil) (Z13752A vegyület, Zambon Company terméke).

Az angiotenzin II receptor antagonisták példái (angiotenzin II átalakító inhibitorok) a következők: candesartan, valsartan és losartan.

A diuretikumok példái a következők: hidroklórtiazid, triklórmétiazid, klórtiazid, chlortalidone, triamterene, clofenamide, furosemide, torasemide, etakrinsav, etozoline, spironolactone és amiloride, ha az eset a kálium tároló gyógyszerrel kapcsolt, melyek a szakirodalomban jól ismertek, akkor különösen előnyben részesítjük a furoszemidet és hidroklórtiazidot.

A dopaminerg szerek példái a következők: dopamin és ibopamin.

A foszfodiészteráz inhibitorok példái a következők: amrinone, milrinone, enoximone és bucladesine, különösen előnyben részesítjük az amrinone-t és az enoximone-t.

Az arterioláris és venuláris értágítók példái a következők: hidralazin és izoszorbid-dinitrát.

A béta-blokkolók példái a következők: visoprolol, practolol, metoprolol, bucindol, carvedilol, atenolol, bisoprolol, celiprolol és nevigolol, különösen előnyben részesítjük a visoprolol-t, a carvedilol-t és a metoprolol-t.

A digitálisz glikozidok példái a következők: acetil-digitoxin, acetildigoxin, digitoxin, digoxin, lanatoside C, deslanoside, metildigoxin és gitoformat, különösen előnyben részesítjük a következőket: digitoxin, digoxin, acetildigoxin és metidigoxin.

A pozitív inotróp szerek példái a következők: pimobendan és vesnarinone, különösen a pimobendan.

A jelen találmány további tárgya eljárás a szívbetegségek megelőzésére és kezelésére, melyeket a szívgyengeség és a szívelégtelenség mind krónikus, mind akut formái közül választunk ki, mely az arra rászoruló betegekbe az esszenciális zsírsavak terápiásan hatásos mennyiségének beadását foglalja magában, ami eikozapentaénsav-etilészt (EPA) és dokozahexaénsav-etilészt (DHA) tartalmaz.

A jelen találmány egy további tárgya eljárás a szívbetegségek megelőzésére és kezelésére, melyeket a szívgyengeség és a szívelégtelenség mind krónikus, mind akut formái közül választunk ki, mely a betegekbe az esszenciális zsírsavak terápiásan hatásos mennyiségének, ami eikozapentaénsav-etilészt (EPA) és dokozahexaénsav-etilészt (DHA) tartalmaz, beadását foglalja magában más terápiás szerrel kombinációban.

A "kombinációban" szakkifejezés azt jelenti, hogy az esszenciális zsírsavat, mely EPA+DHA és más terápiás szer keveréke, olyan mennyiségben, és olyan időzítésben adjuk be, hogy az terápiásan hatásos legyen.

A jelen találmány szerinti esszenciális zsírsav a szívgyengeség és a szívelégtelenség akut és krónikus formáinak megelőzésében és kezelésében igen hasznos, különösen idős személyeknél, például idősebb mint 60 éves, más szívbetegedési formákban szenvedő személyeknél és különösen azoknál, akik a miokardiális infarktust túléltek, hála jó gyógyszer-toleranciájuknak.

A betegbe beadásra kerülő esszenciális zsírsav mennyisége akár magában, akár más terápiás szerrel kombinációban az EPA/DHA tartalomtól függ. Nevezetesen az esszenciális zsírsav mennyisége, melynek EPA/DHA tartalma körülbelül 85%, a betegbe beadáshoz naponta körülbelül 0,7-1,5 g között változhat. Részletesebben az esszenciális zsírsavak mennyisége körülbelül 85 % EPA/DHA tartalomnál és 0,9/1,5 EPA/DHA aránynál naponta körülbelül 1 g.

Ezt a termékmennyiséget a kívánt vérszint eléréséhez naponta több dózissra osztva, vagy előnyösen egyetlen dózisban adhatjuk be. Természetesen a klinikus a termék (vagy a másik terápiás szerrel alkotott keverék) mennyiségét változtathatja a beteg állapotától, korától és tömegétől függően.

A további terápiás szer mennyisége, ha azt az esszenciális zsírsavval kombinációban adják be, általában a klinikumban használt mennyiség. A további gyógyszer (vagy további gyógyszer keverék) mennyiségét a klinikus változtathatja a beteg klinikai képétől függően.

A jelen találmány szerinti esszenciális zsírsav és egy másik terápiás szer kombinált használata szinergista vagy szuperadditív hatást eredményezhet, nevezetesen a beteg állapotának javulása jobb mint amikor vagy csak az esszenciális zsírsavat, vagy csak a "másik terápiás szert" adjuk. Továbbá a kombinált

kezelésben a nagyobb terápiás hatás nem jár növekvő toxicitással.

Ezért a jelen találmány a klinikusoknak egy új terápiás kezelési eljárást biztosít, mely a szívgyengeség és a szívelégtelenség megelőző és terápiás kezelésében hatásos, vagy legalább az ilyen szívbetegségben szenvedő beteg állapotát vagy életminőségét javítja. Valóban a klinikai markerek alapján, melyek a szívgyengeség és a szívelégtelenség különböző stádiumainak megértésében hasznosak, a klinikus a jelen találmányt használhatja és legalább a kifejlődést késleltetheti.

A jelen találmány szerinti gyógyszerészeti készítmények a szakirodalomban jól ismert eljárásokkal elkészíthetők. A beadás előnyben részesített útja orális, de az orvos más beadási utakat is alkalmazhat, mint például parenterálist. A kombinált terápiához a jelen találmány szerinti terápiás szer a szakirodalomban jól ismert eljárásokkal kisserelhető.

Az esszenciális zsírsav például zselatin kapszulákba szerelhető ki, ahogy azt az alábbiakban közöltük.

Zselatin kapszulák:

A szakirodalomban ismert eljárások szerint a kapszulákat a következő összetétellel alakítjuk ki, ahol minden kapszula 1 g aktív alkotórészt tartalmaz (85% EPA-DHA).

1. Kisserelés:

- EPA etilészter	525 mg/kapszula;
- DHA etilészter	315 mg/kapszula;
- d-alfa-tokoferol	4 nemzetközi egység/kapszula;
- zselatin	246 mg/kapszula;

- glicerín 118 mg/kapszula;
- vörösvas oxid 2,27 mg/kapszula;
- sárgavas oxid 1,27 mg/kapszula.

2. Kiszerezés

- A poli-telítetlen zsírsavak etilészterei 1000 mg;
- ahol az ω -3 poli-telítetlen savak észtereknek tartalma (eikozapentaénsav EPA, dokozahexaénsav DHA) 850 mg;
- d,l-alfa-tokoferol 0,3 mg;
- zselatinszukcinát 233 mg
- glicerín 67 mg;
- nátrium-p-hidroxibenzoát 1,09 mg;
- propil-nátrium-p-hidroxibenzoát 0,54 mg.

SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. Az eikozapentaénsav-etilészter (EPA) és a dokozahexaénsav-etilészter (DHA) keverékét tartalmazó esszenciális zsírsavak használata gyógyszerészeti készítményben, mely a szívbetegségek megelőzésében és kezelésében hasznos, melyeket a szívgyengeség és a szívelégtelenség mind krónikus, mind akut formái közül választunk ki.

2. Az 1. igénypont szerinti használat, melyben a kombinált terápiához a gyógyszer másik terápiás szerrel együtt található.

3. Az 1. vagy a 2. igénypont szerinti használat, melyben EPA+DHA tartalom a keverékben több mint 25 tömeg%.

4. A 3. igénypont szerinti használat, melyben az EPA+DHA tartalom körülbelül 30-100 tömeg%.

5. A 3. igénypont szerinti használat, melyben az EPA+DHA tartalom körülbelül 85 tömeg%.

6. A 3. igénypont szerinti használat, melyben az EPA+DHA keverékben, az EPA körülbelül 25-45 tömeg% tartományban van jelen, míg a DHA körülbelül 55-75 tömeg%-ban.

7. A 3. igénypont szerinti használat, melyben az EPA/DHA arány körülbelül 0,6-1,1/1,3-1,8.

8. Az 5. igénypont szerinti használat, melyben az EPA/DHA arány körülbelül 0,9/1,5.

9. Az 5. igénypont szerinti használat, melyben az esszenciális zsírsavat orálisan adjuk be naponta körülbelül 0,7-1,5 g tartományban.

10. Az 1. vagy a 2. igénypont szerinti használat, melyben a szívbetegség a szívgyengeség.

11. Az 1. vagy a 2. igénypont szerinti használat, melyben a szívbetegség a szívelégtelenség.

12. A 11. igénypont szerinti használat, melyben a szívelégtelenség krónikus vagy akut.

13. A 2. igénypont szerinti használat, melyben a kombinációs terápiához a terápiás szert a következők közül választjuk ki: ACE-inhibitorok, NEP-inhibitorok, ACE/NEP-inhibitorok, angiotenzin II átalakító enzim inhibitorok, diuretikumok, pozitív inotrop gyógyszerek, foszfodiészteráz inhibitorok, arterioláris és venuláris vazodilatátorok, béta-blokkolók és digitálisz glikozidok vagy ezek keverékei.

14. A 13. igénypont szerinti használat, melyben a kombinációs terápiához az egy vagy több terápiás szert a következők közül választjuk ki: cilazapril, captopril, enalapril, candesartan, valsartan, losartan, furosemide, hydrochlorothiazide, dopamine, ibopamine, amrinone, enoximone, hydralazine, isosorbide dinitrate, visopropol, carvedilol, metoprolol, digitoxin, digoxin, acetyldigoxin, metidigoxin, pimobendan, omapatrilat, sampatrilat és Z13752A vegyület.

15. A megelőző igénypontok bármelyike szerinti használat, melyben a kezelt beteg idősebb mint 60 év.

16. A megelőző igénypontok bármelyike szerinti használat, melyben a kezelt beteg szívbetegségben szenved.

17. A megelőző igénypontok bármelyike szerinti használat, melyben a kezelt beteg miokardiális infarktust élt át.

18. A szívbetegségek megelőzésére és kezelésére eljárás, melyeket a szívgyengeség és a szívelégtelenség mind krónikus, mind akut formái közül választunk ki, mely eljárás az arra rászoruló személybe az esszenciális zsírsavak hatásos mennyiségé-

nek beadását foglalja magában, ami az eikozapentaénsav-etilészter (EPA) és a dokozahexaénsav-etilészter (DHA) keverékét tartalmazza.

19. Eljárás szívbetegségek megelőzésére és kezelésére, melyeket a szívgyengeség és a szívelégtelenség mind krónikus, mind akut formái közül választunk ki, azzal jellemezve, hogy az eljárás az arra rászoruló személybe az esszenciális zsírsavak hatásos mennyiségének beadását foglalja magában, ami az eikozapentaénsav-etilészter (EPA) és a dokozahexaénsav-etilészter (DHA) keverékét tartalmazza más terápiás szerrel kombinációban.

A meghatalmazott:

Derzsi Katalin
szabványügyi ügyvivő
az S.B.G. & I. Szabványügyi Igazgatóság tagja
H-1062 Budapest Andrássy út 113.
Telefón: 461-1090 Fax: 461-1099

2002. október

2003. 09. 26.

TR