



(19)
Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) DE 601 16 625 T2 2006.12.14

(12)

Übersetzung der europäischen Patentschrift

(97) EP 1 296 670 B1

(21) Deutsches Aktenzeichen: 601 16 625.6

(86) PCT-Aktenzeichen: PCT/GB01/02717

(96) Europäisches Aktenzeichen: 01 940 775.8

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: WO 2002/002105

(86) PCT-Anmeldetag: 20.06.2001

(87) Veröffentlichungstag

der PCT-Anmeldung: 10.01.2002

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: 02.04.2003

(97) Veröffentlichungstag

der Patenterteilung beim EPA: 11.01.2006

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: 14.12.2006

(51) Int Cl.⁸: A61K 31/202 (2006.01)
A61P 25/28 (2006.01)

(30) Unionspriorität:

0016045 29.06.2000 GB

(84) Benannte Vertragsstaaten:

AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT,
LI, LU, MC, NL, PT, SE, TR

(73) Patentinhaber:

Amarin Neuroscience Ltd., Stirling, GB

(72) Erfinder:

HORROBIN, David Frederick Kings Park House,
Stirling FK7 8JQ, GB

(74) Vertreter:

Habbel & Habbel, 48151 Münster

(54) Bezeichnung: THERAPEUTISCHE KOMBINATIONEN VON FETTSÄUREN

Anmerkung: Innerhalb von neun Monaten nach der Bekanntmachung des Hinweises auf die Erteilung des europäischen Patents kann jedermann beim Europäischen Patentamt gegen das erteilte europäische Patent Einspruch einlegen. Der Einspruch ist schriftlich einzureichen und zu begründen. Er gilt erst als eingelebt, wenn die Einspruchsgebühr entrichtet worden ist (Art. 99 (1) Europäisches Patentübereinkommen).

Die Übersetzung ist gemäß Artikel II § 3 Abs. 1 IntPatÜG 1991 vom Patentinhaber eingereicht worden. Sie wurde vom Deutschen Patent- und Markenamt inhaltlich nicht geprüft.

Beschreibung

[0001] Im Menschen gibt es zwei Serien essentieller Fettsäuren (EFAs). Sie werden als „essentiell“ bezeichnet, weil sie in Säugetieren nicht *de novo* synthetisiert werden können. Ihre Stoffwechselwege sind in **Fig. 1** dargestellt. Diese Fettsäuren können sich innerhalb einer Serie gegenseitig umwandeln, allerdings können im Menschen die Omega-6-(n-6)-Serien weder in die Omega-3-Serien, noch können die Omega-3-(n-3)-Serien in die Omega-6-Serien umgewandelt werden. In der Nahrung sind die hauptsächlichen EFAs Linolsäure der Omega-6-Serien und Alpha-Linolensäure der Omega-3-Serien. Zum Erfüllen der meisten ihrer biologischen Wirkungen müssen diese „Stamm“-EFAs in die in **Fig. 1** dargestellten anderen Fettsäuren metabolisiert werden. Wahrscheinlich hat jede Fettsäure eine bestimmte Rolle im Körper. Besonders wichtig in den n-6-Serien sind Dihomogammalinolensäure (DGLA, 20: 3n-6) und Arachidonsäure (AA, 20: 4n-6), während in den n-3-Serien Eicosapentaensäure (EPA, 20: 5n-3) und Docosahexaensäure (22: 6n-3) besonders wichtig sind. Die vorliegende Patentspezifikation betrifft insbesondere Kombinationen von AA und EPA.

[0002] Man hat festgestellt, dass AA ein wichtiger Bestandteil aller Zellmembranen und insbesondere von Zellmembranen der Nervenzellen ist. Sie ist eine wichtige Komponente vieler Signaltransduktionssysteme, die durch viele verschiedene Arten der Zellstimulation aktiviert werden. AA ist gewöhnlich in Zellen in Form von Phospholipiden zu finden. Die Zellaktivierung bringt eine Reihe aktiver Phospholipasen hervor, die AA als freie Säure freisetzen können. Die freie Säure hat selbst viele direkte Funktionen zur Regulierung von Proteinkinasen und anderen Enzymen, zur Modulierung der Bewegungen von Calcium und anderen Ionen, zur Aktivierung von Rezeptoren wie Peroxisom-Proliferator-aktivierte Rezeptoren (PPARs) und zur Modulierung der Genfunktion. Ferner kann AA in eine enorme Reihe noch aktiverer Derivate umgewandelt werden, die über den allgemeinen Namen Eicosanoide bekannt sind. Hierzu gehören Prostaglandine, Leukotriene, Thromboxane, verschiedene Arten von Hydroxysäuren, Lipoxine, Hepoxilin und viele andere Verbindungen. Diese Substanzen sind häufig an entzündlichen und thrombotischen Reaktionen beteiligt und werden in ihrer Gesamtwirkung oft als schädlich angesehen. Dieses Schädlichkeitsimage wird anhand der Tatsache verdeutlicht, dass intravenöse AA aufgrund ihrer thrombotischen Effekte oft eine tödliche Wirkung hat, und anhand der Tatsache, dass die, insbesondere aufgrund ihrer entzündungshemmenden Wirkungen, häufig verwendeten Steroide die Freisetzung von AA durch Phospholipasen blockieren. Außerdem inhibiert die Klasse von Wirkstoffen, die als Cyclo-Oxygenase-Inhibitoren bekannt sind, wozu Aspirin und viele andere allgemein bekannte Verbindungen zählen, die für ihre antithrombotischen und entzündungshemmenden Wirkungen bekannt sind, die Umwandlung von AA in Prostaglandine und Thromboxane.

[0003] Dieses Konzept der potenziellen Toxizität von AA ist allgemein anerkannt. Die Fachorganisation auf diesem Gebiet, die International Society for the Study of Fatty Acids and Lipids (ISSFAL), organisierte im Jahre 1999 einen Workshop in Verbindung mit den staatlichen Gesundheitsinstituten (National Health Institutes – NIH) in den USA. Dieser Workshop hatte zur Aufgabe, Empfehlungen über den Einsatz von EFAs beim Menschen zu geben. Die Beteiligten, alle führende Experten in diesem Fachbereich, hatten keine Zweifel über die schädlichen Wirkungen von AA und hoben dies in ihrer Schlusserklärung hervor (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). Dem über diesen Workshop berichtenden ISSFAL-Informationsblatt zufolge „wurde nach viel Diskussionen ein Konsens über die Bedeutung einer Reduzierung von mehrfach ungesättigten Omega-6-Fettsäuren (PUFAs) erreicht, selbst wenn die Omega-3-PUFAs in der Ernährung von Erwachsenen und Neugeborenen für eine optimale Gehirn- und Herz-Gefäß-Funktion erhöht werden. Dies ist für die Reduzierung nachteiliger Wirkungen der Arachidonsäure und ihrer Eicosanoidprodukte erforderlich“.

[0004] Im Gegensatz zu dieser allgemeinen Ansicht über die AA-Toxizität lag den Experten der ISSFAL und NIH viel daran, sich für den Wert der n-3 EFAs, insbesondere EPA und DHA, für die menschliche Gesundheit einzusetzen. Man war der Ansicht, EPA und DHA ersetzen AA in Zellmembranphospholipiden und reduzierten außerdem die AA-Synthese von Linolsäure. Man rechnete damit, dass die Verringerung der AA-Werte durch EPA und/oder DHA weitläufige vorteilhafte Effekte auf die menschliche Gesundheit haben würde.

[0005] Die vorliegende Erfindung geht aus überraschenden Beobachtungen hervor, die der Erfinder kürzlich gemacht hat und die den Schluss nahe legen, dass diese Ansicht möglicherweise falsch ist. Im Gegensatz zur allgemeinen Meinung der Experten wurde nun gefunden, dass AA eher äußerst erwünscht als unerwünscht ist und dass es hilfreich sein kann, AA in Verbindung mit EPA zu verabreichen. Die vorliegende Erfindung stellt diese Kombinationsbehandlung bereit.

[0006] Die vorliegende Erfindung stellt die Verwendung einer Zusammensetzung bereit, die im Wesentlichen ganz aus Eicosapentaensäure oder einem beliebigen geeigneten Derivat (nachfolgend kollektiv als EPA be-

zeichnet) und Arachidonsäure (AA) oder einem beliebigen geeigneten Derivat besteht, zur Herstellung eines Medikamentes zur Behandlung neurologischer Degenerationsstörungen gemäß den beiliegenden Ansprüchen. AA kann durch einen oder mehrere ihrer Vorläufer DGLA oder GLA ersetzt werden. EPA und AA (oder Vorläufer) haben eine Reinheit von wenigstens 90 %. Das Verhältnis zwischen EPA und AA liegt zwischen 1:1 und 20:1.

[0007] Die EPA wird vorzugsweise in einer Dosis zwischen 100 mg und 10.000 mg/Tag verabreicht. Die Formulierung kann ein einzelnes Präparat umfassen, das 100 bis 10.000 mg EPA beinhaltet. Eine alternative Obergrenze sind 5000 mg EPA. Vorzugsweise umfassen die erfindungsgemäßen Formulierungen 1 bis 4 g EPA und 0,1 bis 2,0 g Arachidonsäure (AA). Bevorzugtere Mengen liegen bei 1,5 bis 3 g EPA und 0,2 bis 1 g AA.

[0008] Die Formulierung kann ein Präparat mit einer einzigen Tagesdosis sein, das die obigen aufzunehmenden Mengen in einer Dosis verabreicht, oder sie kann in praktische Dosen unterteilt sein, wobei zum Beispiel eine Tagesdosis aus vier weichen Gelatine- oder anderen Kapseln besteht, die jeweils 500 mg EPA in einer angemessenen Form und 150 mg AA in einer angemessenen Form enthalten.

[0009] Die in der vorliegenden Erfindung verwendeten Zusammensetzungen werden durch Kombinieren der EPA in biologisch assimilierbarer Form, wobei die EPA zu wenigstens 90 % rein ist, und Arachidonsäure (AA) in einer beliebigen biologisch assimilierbaren Form hergestellt, wobei die AA zu wenigstens 90 % rein ist.

[0010] Aromastoffe oder Emulgatoren können zugegeben werden, um das Präparat schmackhaft zu machen. Es können noch andere konventionelle Additive, Verdünnungsmittel und Exzipienten vorliegen. Das einzunehmende Präparat kann die Form einer Kapsel, eines trockenen Pulvers, einer Tablette, eines Öls, einer Emulsion haben oder in einer beliebigen anderen geeigneten Form vorliegen. Die Kapseln können harte oder weiche Gelatinekapseln, Agarkapseln oder eine beliebige andere geeignete Kapsel sein.

[0011] Die EPA besteht vorzugsweise aus einem Triglycerid oder Ethylester, das/der zu mehr als 90 % rein ist. Andere möglicherweise nützliche Fettsäurearten schließen die freien Säuren, Salze, Ester jedes Typs, Amide, Mono-, Di- oder Triglyceride, Phospholipide oder jede beliebige andere Form ein, die zu einem Einbau von EPA in KörpERGEWEBE führen kann. Werden Phospholipide in Erwägung gezogen, dann wird im Rahmen der vorliegenden Erfindung speziell ausgeschlossen, dass ein Phospholipid verwendet wird, das zwei verschiedene Fettsäure enthält, d. h. sowohl EPA als auch AA (oder AA-Vorläufer) enthält. Phospholipide, die EPA enthalten, können jedoch in den vorliegenden Formulierungen in Kombination mit Phospholipiden verwendet werden, die AA oder AA-Vorläufer enthalten.

[0012] Die mit der vorliegenden Erfindung hergestellten Medikamente können zur Behandlung jeglicher neurologischer Degenerationsstörungen verwendet werden, einschließlich einer Degenerationsstörung des Gehirns, der Alzheimerschen Krankheit und anderer Demenzen und der Parkinsonschen Krankheit.

[0013] Im Rahmen der Behandlung oder Prävention mit den Medikamenten wird zum Beispiel eine Kombination aus EPA und AA in einer Dosierung zwischen 100 mg und 10.000 mg/Tag EPA und einem Verhältnis zwischen EPA und AA von 1:1 bis 20:1 verwendet. Anstelle von AA kann ein AA-Vorläufer wie DGLA und GLA verwendet werden. Das Verhältnis zwischen EPA und AA (oder ihrem Vorläufer) liegt vorzugsweise zwischen 1:1 und 5:1.

[0014] Die speziellen vorgeschlagenen therapeutischen Zusammensetzungen sind solche, die nicht weniger als 100 mg und nicht mehr als 10.000 mg EPA/Tag in Kombination mit AA, DGLA oder GLA in Dosen zwischen 100 mg und 10.000 mg/Tag liefern. Eine alternative Obergrenze liegt bei 5000 mg/Tag der Fettsäuren. Besonders bevorzugte Mengen liegen bei 1 bis 4 g EPA pro Tag in Kombination mit 0,1 bis 2,0 g pro Tag Arachidonsäure oder einem ihrer Vorläufer GLA oder DGLA. Eine bevorzugtere Zusammensetzung umfasst 1,5 bis 3 g EPA und 0,2 bis 1 g AA. Durch die Verwendung der vorliegenden Erfindung wird ferner ein Medikament z.B. in einer Eintagesdosis von 1,5 bis 3 g EPA und 0,1 bis 2,0 g Arachidonsäure oder eines ihrer Vorläufer erhalten.

[0015] Das Verhältnis zwischen EPA und Omega-6-Fettsäure ist wichtig, weil eine zu hohe EPA-Menge wahrscheinlich zu einem Verlust von AA aus Membranen führt, wohingegen eine zu hohe AA-Menge aufgrund einer übermäßigen Umwandlung von AA in Eicosanoid nachteilige Effekte zur Folge haben kann. Das Verhältnis zwischen EPA und AA oder DGLA oder GLA sollte daher nie unter 1:1 liegen und sollte zwischen 20:1 und 1:1 und bevorzugter zwischen 5:1 und 1:1 liegen. Diese Kombinationen werden gewährleisten, dass die vorteilhaften Wirkungen der EPA verbessert und selbst bei relativ hohen EPA-Dosen beibehalten werden, da die Bereit-

stellung von AA und ihren Vorläufern eine AA-Verarmung verhindert, die auftreten kann, wenn eine zu hohe Menge von EPA alleine verabreicht wird.

[0016] Im Laufe der Absorption vom Darm und innerhalb des Körpers werden EPA-Anteile ohne weiteres intakt von einer chemischen Form in eine andere transformiert. Einfache Ester wie Ethyl- oder Methylester werden durch Esterasen leicht gespalten und die befreiten Fettsäuren können dann durch Albumin oder andere Binde- oder Transportproteine gebunden oder in komplexe Lipide wie Phospholipide, Cholesterolester oder Glyceride eingebaut werden. Die Fettsäuren in den vorliegenden Formulierungen können daher in jeder beliebigen Form wie als Glyceride, Ester, freie Säuren, Salze, Phospholipide, Amide oder in einer beliebigen anderen Form verabreicht werden, die zu ihrem Einbau ins Blut und in Zellmembranen führt.

[0017] EPA, AA, DGLA oder GLA können von jeder beliebigen geeigneten Quelle wie Pflanzensamenöle, mikrobielle Öle von Algen oder fungöse oder marine Öle von Fischen oder anderen Meerestieren gewonnen werden. Sie können gereinigt werden, um Produkte zu erhalten, die die Fettsäure zu 90 % oder mehr enthalten. Eine besonders nützliche Form der EPA ist der hoch gereinigte Ethylester, der in Patentanmeldungen beschrieben ist, die auf der vorläufigen britischen Anmeldung 9901809.5 beruhen. Synthetische Wege zu den Fettsäuren sind auch möglich, obschon sie derzeit wirtschaftlich nicht realisierbar sind.

[0018] Nachdem die Öle, die die individuellen Fettsäuren enthalten, gewonnen und gereinigt wurden, können die Ausgangsmaterialien vermischt werden, um die oben beschriebenen erwünschten Verhältnisse zwischen EPA und AA, DGLA oder GLA zu erhalten.

[0019] Die gemischten Fettsäurezusammensetzungen können dann in jede beliebige geeignete Dosierungsform eingebaut werden, um oral, enteral, parenteral, rektal, vaginal, dermal oder anderweitig verabreicht zu werden. Weiche oder harte Gelatinekapseln, aromatisierte Ölmischungen, Emulgatoren oder andere flüssige Formen und in Mikrokapseln eingeschlossene Pulver oder andere Trockenformvehikel sind zur Verabreichung der Produkte geeignet.

Beispielformulierungen

- (a) Weiche oder harte Gelatinekapseln, die jeweils 500 mg oder 1000 mg eines Gemischs aus 10 Teilen von 95 % reiner Ethyl-EPA und 2 Teilen von 95 % reiner AA enthalten;
- (b) wie in (a), wobei jedoch die AA- und EPA-Ethylester durch Fettsäuren in einer beliebigen anderen geeigneten bioassimilierbaren Form ersetzt sind, wie die freie Säure, Tri-, Di- oder Monoglycerid, andere Ester, Salze wie die Natrium-, Kalium- oder Lithiumsalze, Amide, Phospholipide oder beliebige andere geeignete Derivate;
- (c) wie in (a) oder (b), wobei die EPA oder das EPA-Derivat jedoch zu 90 % rein ist und wobei die AA oder das AA-Derivat zu 90 % rein ist;
- (d) wie in (a)-(c), wobei jedoch das Verhältnis zwischen EPA und AA irgendwo zwischen 1:1 und 20:1 liegt;
- (e) wie in (a)-(d), wobei das Material jedoch die Form eines in Mikrokapseln eingeschlossenen Pulvers hat, das als Pulver verwendet oder zu Tabletten komprimiert werden kann. Solche Pulver können mit einer Vielfalt von Techniken hergestellt werden, die der Fachperson bekannt sind;
- (f) wie in (a)-(d), wobei jedoch die Formulierung eine Flüssigkeit oder Emulsion ist, die für eine schmackhafte orale Verabreichung angemessen aromatisiert ist;
- (g) wie in (a)-(d), wobei jedoch das Material so formuliert ist, dass es für eine topische Anwendung, z.B. als Creme oder Salbe, geeignet ist;
- (h) wie in (a)-(g), wobei die AA jedoch durch einen ihrer Vorläufer, GLA oder DGLA, ersetzt ist.

Kurzbeschreibung der Figuren

[0020] **Fig. 1** zeigt die Stoffwechselwege der beiden Serien von essentiellen Fettsäuren.

Versuchsdaten

[0021] Im Rahmen eines Versuchs wurden ein Placebo und drei verschiedene EPA-Dosen, 1 g, 2 g und 4 g/Tag, zur Behandlung von Schizophrenie bei Patienten verabreicht, die außerdem den schizophrenehemmenden Wirkstoff Clozapin einnahmen. Vorangegangene Pilotstudien hatten darauf hingewiesen, dass EPA wünschenswerte Effekte haben würde, und man rechnete damit, dass die Wirkung umso besser wäre, je höher die EPA-Dosis wäre. 31 Patienten nahmen an der Studie teil und wurden 12 Wochen lang betreut. Sie wurden auf der Basislinie und nach 12 Wochen anhand der Positive and Negative Symptom Scale for Schizophrenia

(PANSS) beurteilt. Die prozentualen Verbesserungen im Vergleich zur Basislinie sind in Tabelle 1 aufgeführt. Das Placebo rief einen geringen Effekt hervor, 1 g/Tag erzeugte einen größeren Effekt, 2 g/Tag erzeugten einen großen Effekt von 26,0 % im Vergleich zu den üblichen Verbesserungen von 15-20 % auf dieser Skala, die von bestehenden Wirkstoffen für Schizophrenie erzielt werden. Man ging davon aus, dass 4 g/Tag den besten Effekt erzielen würden, dies war jedoch nicht der Fall. Bei 4 g/Tag gab es zwar einen Effekt, jedoch war er wesentlich geringer als der Effekt bei 2 g/Tag und mit dem von 1 g/Tag vergleichbar.

Tabelle 1. Prozentuale Verbesserungen zwischen Basislinie und 12 Wochen auf der Positive and Negative Symptom Scale for Schizophrenia (PANSS) bei Patienten, denen Placebo, 1 g/Tag, 2 g/Tag oder 4 g/Tag Eicosapentaenoat verabreicht wurden

	Placebo	1 g	2 g	4 g
n	7	9	9	6
Verbesserung	6,0 %	18,3 %	26,0 %	16,3 %

[0022] Bei diesen Patienten und auch bei einer weiteren Reihe von Patienten wurden die Werte von DGLA, AA, EPA und DHA in humanen roten Blutkörperchen vor Behandlungsbeginn und nach 12 Wochen gemessen. Die Ergebnisse, die in Tabelle 2 aufgeführt sind, entsprachen zum Teil den Erwartungen und waren zum Teil überraschend. Wie erwartet, gab es einen dosisbezogenen Anstieg der EPA, der mit zunehmender Dosis größer wurde. Man rechnete außerdem mit einem progressiven Rückgang von AA, d. h. je größer die EPA-Dosis, desto größer der AA-Rückgang. Dies geschah jedoch nicht. 1 g/Tag EPA rief einen kleinen Anstieg der AA her vor, während 2 g/Tag einen großen Anstieg erzielten. 4 g/Tag EPA erzielten den erwarteten Rückgang der AA.

Tabelle 2. Veränderungen zwischen Basislinie und 12 Wochen bei Konzentrationen (in µg/g) von Eicosapentaensäure (EPA) und Arachidonsäure (AA) in roten Blutkörperchen in vier Gruppen von Schizophreniepatienten, denen Placebo oder 1 g/T, 2 g/T oder 4 g/T Ethyl-EPA verabreicht wurden. + steht für Anstieg und - steht für Rückgang

	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

[0023] Es hatte den Anschein, dass die Verbesserung der Schizophreniesymptome eher mit den Veränderungen bei der AA als mit den EPA-Veränderungen EPA zusammenhingen. Dies wurde an einer größeren Reihe von Patienten untersucht, wobei die Verbesserungen in der PANSS mit den Veränderungen bei allen bedeutenden EFAs korreliert wurden. Die Werte für r, dem Korrelationskoeffizienten, sind in Tabelle 3 enthalten, wie auch die statistische Bedeutung der Beziehung. Ein r-Wert von 1,0 bedeutet, dass die beiden Parameter perfekt miteinander zusammenhängen, während ein Wert von 0,0 bedeutet, dass es keinerlei Beziehung gibt.

Tabelle 3. Korrelationen zwischen der Veränderung bei der PANSS-Punktzahl von der Basislinie bis zum 12-Wochen-Zeitpunkt und der Veränderung bei der Konzentration verschiedener essentieller Fettsäuren in roten Blutkörperchen von der Basislinie bis zum 12-Wochen-Zeitpunkt. r ist der Korrelationskoeffizient aus einer linearen Regressionsanalyse, p ist die statistische Bedeutung der Beziehung.

Fettsäure	Korrelationskoeffizient r	Bedeutung p=
Dihomogammalinolensäure (DGLA)	-0,51	0,09
Arachidonsäure (AA)	-0,81	0,001
Eicosapentaensäure (EPA)	-0,07	0,84
Docosapentaensäure (DPA)	-0,12	0,76
Docosahexaensäure (DHA)	-0,35	0,13

[0024] Anhand der Tabelle wird deutlich, dass die bei weitem stärkste Beziehung mit AA und die zweitstärkste Beziehung mit DGLA vorliegt. Anstiege dieser beiden Fettsäuren sind stark mit einer Verbesserung von Schi-

zophreniesymptomen verbunden, wie durch einen Rückgang der PANSS-Punktzahl erkennbar ist, wodurch es zu den negativen Korrelationen kommt. Im Gegensatz dazu gibt es fast keine Beziehung zur EPA, weil hohe Dosen von EPA mit einem Rückgang der AA-Werte in roten Blutkörperchen und einem Verlust des klinischen Effektes verbunden sind.

[0025] Mit diesen Ergebnissen wurde überhaupt nicht gerechnet. EPA alleine ist alles andere als die am meisten erwünschte Fettsäure in Zellmembranen und es scheint, dass AA und DGLA hilfreicher sind. Die wahrscheinlichste Erklärung dafür ist, dass AA erwünscht ist, wenn sie in Membranphospholipiden festgehalten und nicht in potenziell gefährliche Eicosanoide umgewandelt wird. Die EPA bewirkt möglicherweise, dass Phospholipasen inhibiert und die AA so in der Phospholipidform gehalten wird. Sehr hohe EPA-Dosen verdrängen jedoch die AA, so dass der therapeutische Effekt verloren geht.

[0026] Diese Erklärung wurde durch eine Pilotstudie belegt, in der AA fünf Patienten mit Schizophrenie alleine verabreicht wurde. Man erwartete eine Verbesserung ihres Zustands, tatsächlich verschlechterte er sich jedoch. Die Verabreichung von AA ohne EPA, die Phospholipasen inhibiert, kann zu einer verstärkten Bildung von Eicosanoiden anstatt zum Einbau von AA in Phospholipiden führen.

[0027] Aus diesen Studien ist die Schlussfolgerung zu ziehen, dass EPA erwünscht ist, zwar nicht alleine, sondern weil sie den AA-Wert in Membranphospholipiden erhöht. Hohe EPA-Dosen, die an sich alles andere als nützlich sind, sind möglicherweise unerwünscht, da sie zu einem übermäßigen Verlust von AA aus Membranen führen. Eine Möglichkeit, dieses Problem zu umgehen und die eindeutig wünschenswerten Effekte der EPA zu verstärken, besteht darin, relativ niedrige EPA-Dosen beizubehalten, aber auch den Anteil der AA zu erhöhen, indem die EPA mit AA oder einem ihrer Vorläufer, DGLA oder Gammalinolensäure GLA, verabreicht wird. Als zwei Patienten, die bereits 3 Monate lang 2 g/Tag EPA eingenommen hatten, AA in einer Dosis von 1 g/Tag verabreicht wurde, verzeichneten sie eine wesentliche weitere Verbesserung, ohne irgendeine der Verschlechterungen, zu denen es bei einer alleinigen Verabreichung von AA kam.

[0028] Das US-Patent 4,977,187 sieht Kombinationen von n-3-Fettsäuren und n-6-Fettsäuren und Vitamin E zur Behandlung von Schizophrenie vor. Dieses Patent macht jedoch nicht speziell auf AA oder speziell auf EPA oder auf die spezifische Kombination aus EPA und AA oder ihren unmittelbaren Vorläufern oder auf die spezifischen Dosen und Anteile von EPA und AA aufmerksam, die in der vorliegenden Spezifikation beschrieben sind. Im US 4,977,198 und entsprechenden Patenten könnte jede n-6-Fettsäure mit einer beliebigen n-3-Fettsäure in einem beliebigen Verhältnis kombiniert werden.

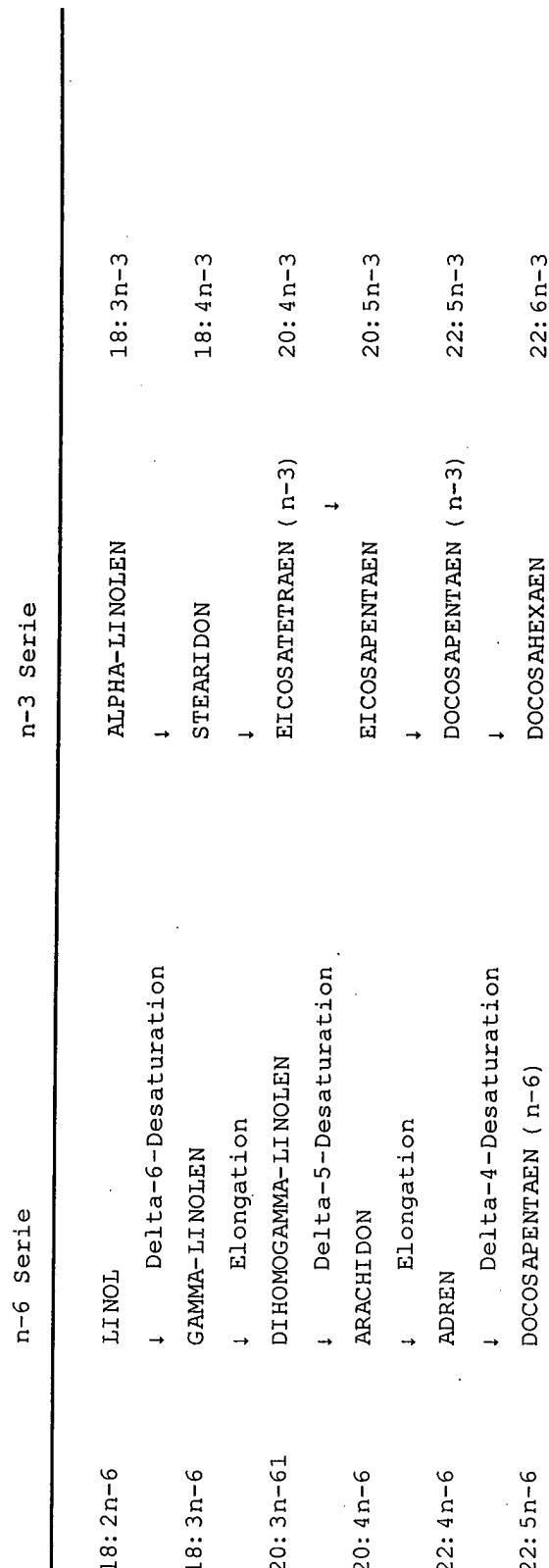
[0029] Eine Durchsicht der Literatur legt den Schluss nahe, dass das hierin beschriebene Phänomen nicht nur bei Schizophrenie zutrifft, sondern bei verschiedenen Störungen, bei denen die EPA therapeutisch von Nutzen ist.

[0030] Es gibt viele Studien, die den Wert von Produkten, die niedrige EPA-Dosen enthalten, bei Herz-Gefäße-Erkrankungen, Entzündungskrankheiten und anderen Störungen beschreiben. Wenn die Forscher jedoch zu höheren Dosen übergingen, gingen diese wünschenswerten Effekte verloren. In diesem Zusammenhang sind zwei Beispiele zu nennen: hohe EPA-Dosen erzielten überhaupt keine vorteilhaften Effekte bei Patienten, die einer Angioplastik für eine Koronargefäßerkrankung unterzogen wurden, oder bei Patienten mit einer entzündlichen Darmerkrankung, obwohl frühere Studien mit niedrigeren EPA-Dosen einen schlagenden Beweis für einen Vorteil geliefert hatten. Die Autoren hatten keine richtige Erklärung für das Scheitern des Versuchs und zogen nicht die Möglichkeit in Erwägung, dass eine übermäßige AA-Verarmung der Grund gewesen sein könnte.

[0031] Die Verwendung der erfindungsgemäßen Formulierungen könnte überaus weitreichend sein.

Fig. 1

ESSENTIELLER FETTSÄURE-(EFA)-STOFFWECHSEL

**Patentansprüche**

1. Verwendung einer Zusammensetzung, die im Wesentlichen ganz aus Folgendem besteht:
 - a) einer biologisch assimilierbaren Eicosapentaensäure (EPA) oder einem beliebigen geeigneten Derivat, mit einer Reinheit von wenigstens 90 %, und
 - b) einer biologisch assimilierbaren Arachidonsäure (AA), einem Vorläufer von AA oder einem beliebigen geeigneten Derivat, mit einer Reinheit von wenigstens 90 %,
- wobei das Verhältnis zwischen EPA und AA, oder einem Vorläufer von AA, zwischen 1:1 und 20:1 liegt, unter der Voraussetzung, dass, wenn ein Derivat verwendet wird, dieses kein Phospholipid ist, das die beiden

Fettsäuren EPA und AA oder einen Vorläufer enthält,
zur Herstellung eines Medikamentes zur Behandlung einer neurologischen Degenerationsstörung.

2. Verwendung nach Anspruch 1, wobei die Krankheit ausgewählt ist aus einer degenerativen Störung des Gehirns, der Alzheimerschen Krankheit und anderen Demenzen und der Parkinsonschen Krankheit.
3. Verwendung nach Anspruch 1 oder 2, wobei das Verhältnis zwischen EPA und AA, oder einem Vorläufer von AA, jeweils zwischen 5:1 und 20:1 liegt.
4. Verwendung nach Anspruch 1, 2 oder 3, wobei die EPA in einer Dosis zwischen 100 mg und 10.000 mg/Tag bereitgestellt wird.
5. Verwendung nach einem der vorherigen Ansprüche, wobei die Zusammensetzung 1 bis 4 g EPA und 0,1 bis 2,0 g AA, oder eines Vorläufers von AA, beinhaltet.
6. Verwendung nach einem der vorherigen Ansprüche, wobei die Zusammensetzung 1,5 bis 3 g Eicosapentaensäure (EPA), oder eines beliebigen geeigneten Derivats, und 0,1 bis 2,0 g Arachidonsäure (AA), eines Vorläufers von AA oder eines beliebigen geeigneten Derivats, in einer beliebigen biologisch assimilierbaren Form enthält.
7. Verwendung nach einem der vorherigen Ansprüche, wobei der AA-Vorläufer DGLA ist.
8. Verwendung nach einem der vorherigen Ansprüche, wobei der AA-Vorläufer GLA ist.
9. Verwendung nach einem der vorherigen Ansprüche, wobei die EPA aus einem Triglycerid oder Ethylester besteht, das/der zu mehr als 90 % rein ist.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen