



K I V O N A T

ALKALMAZÁSA

ESSZENCIÁLIS ZSÍRSAVAK A CARDIOVASCULARIS ESEMÉNYEK

MEGELŐZÉSÉBEN ÁLKALMAZHATÓ

GYÓGYBERKÉPZHÉNYEL ELŐÁLLÍTÁSÁRA KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

A találmány tárgya eikozapentaénsav-etil-észter (EPA) és dokozahexaénsav-etil-észter (DHA) keverékét tartalmazó esszenciális zsírsavak alkalmazása olyan gyógyszer előállítására, amely myocardialis infarktuson átesett betegek halálozásának megelőzésére szolgál. A keverék EPA+DHA tartalma nagyobb, mint 25 tömeg%, és a gyógyszert orálisan alkalmazzák. Annak a keveréknek a napi dózisa, amelyben az EPA+DHA tartalom 85 tömeg%, előnyösen napi 0,7-1,5 g. Ugyanebben a keverékben az EPA/DHA arány kb. 0,9/1,5.

A találmányt az jellemzi, hogy a gyógyszer alkalmas myocardialis infarktuson átesett beteg hirtelen halálának megelőzésére is.

A találmány tárgya ugyancsak eikozapentaénsav-etil-észtert (EPA) vagy dokozahexaénsav-etil-észtert (DHA) tartalmazó esszenciális zsírsavak alkalmazása olyan gyógyszer előállítására, amely myocardialis infarktuson átesett betegek halálozásának megelőzésére szolgál. A készítményben a EPA vagy a DHA tartalom nagyobb, mint 25 tömeg%, és a gyógyszert orálisan alkalmazzák.

P0200111

73.090/DE

S.B.G. & A.
Szabadalmi Iroda
II-1063 Budapest, Andrássy út 113.
Telefon: 462-2000, Fax: 462-323



ESSZENCIÁLIS ZSÍRSAVAK A CARDIOVASCULARIS ESEMÉNYEK

MEGELŐZÉSÉBEN ALKALMAZHATÓ

GYÓGYKÉSZÍTMÉNYEK ELŐÁLLÍTÁSÁRA - TELI PÉLDÁNY

A jelen találmány tárgya olyan gyógyszerkészítmények alkalmazása, amelyek halolajokból származó esszenciális zsírsav-etil-észtereket tartalmaznak, közelebbről a (20:5 ω 3) eikozapentaénsav (EPA) és a (22:6 ω 3) dokozahexaénsav (DHA) etil-észtereinek nagy koncentrációjú keverékét tartalmazzák a cardiovascularis események megelőzésére, különösen olyan betegek halálozásának megelőzésére, akik túléltek az akut myocardialis infarktus kórházi ápolási fázisát.

Jól ismert, hogy bizonyos esszenciális zsírsavak, amelyeket a halolaj tartalmaz, gyógyhatást fejtenek ki a cardiovascularis rendellenességek megelőzésében és kezelésében, például a thrombosis, a hypercholesterinaemia, az arteriosclerosis, a cerebralis infarktus és a hyperlipaemia kezelésében.

Példaként idézhetők az US 5,502,077, az US 5,656,667 és az US 5,698,594 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmak.

A fentiek alapján, a technika állása szerint ismert, hogy különösen az ω -3 családba tartozó zsírsavak, különösen a (20:5 ω 3) eikozapentaénsav (EPA) és a (22:6 ω 3) dokozahexaénsav (DHA) hasznosak a fent említett rendellenességek kezelésében.

Az EPA, amely a PGI₃ és a TxA₃ prekursora, vérlemezké-aggregálódást megelőző és antithrombotikus hatást fejt ki, ami a ciklooxygenáz gátlásának (az aspirinéhoz hasonló hatás) és/vagy annak tulajdonítható, hogy az arachidonsavval versengés játszódik le ezért az enzimért, és ennek következtében vissza-



szorul a jól ismert vérlemezke-aggregáló anyagok, a PGE2 és a TxA2 szintézisére.

Másrészt a DHA az emberi cerebrális lipidek legfontosabb komponense. Továbbá, mivel ez a vérlemezke-sejt szerkezeti komponense, közvetve beleavatkozik a vérlemezke-fluiditás növelésébe, és így fontos szerepet játszik az antithrombotikus hatásban.

A W089/11521 számú nemzetközi szabadalmi bejelentés, amelynek leírására referenciaként hivatkozunk, egy olyan ipari eljárást ismertet közelebbről, amely nagy mennyiségű többszörösen telítetlen savat, például EPA-t, DHA-t és etil-észtereiket tartalmazó keverékek kivonására szolgál állati és/vagy növényi olajokból.

A vizsgálatok szerint a W089/11521 alapján előállított zsírsav-keverékek, elsősorban az EPA/DHA különösen hasznos a cardiovascularis betegségek kezelésében.

A humán terápiában jelenleg alkalmazott kezelések azonban elégtelennek mutatkoztak a cardiovascularis események, közelebbről a halálozás megakadályozásában, különösen a hirtelen halál esetében, amely olyan betegeknél következik be, akiknek myocardialis infarktuszuk volt az első akut myocardialis infarktust követő visszaesések miatt.

Ezért még mindig szükség van egy hatásos szerre, különösen ezeknek a visszaeséseknek a megelőzésére.

A jelen találmány célja ezért nagy mennyiségű EPA-etil-észtert vagy DHA-etil-észtert vagy ezek nagy koncentrációjú keverékét tartalmazó esszenciális zsírsavak alkalmazása gyógyszer előállítására, amely például cardiovascularis események miatti



vagy hirtelen halálozás megelőzésére szolgál olyan betegek esetében, akik myocardialis infarktust szenvedtek.

A jelen találmány egyik előnyös megvalósítása ezért nagy mennyiségű EPA-etil-észtert vagy DHA-etil-észtert vagy ezek nagy koncentrációjú keverékét tartalmazó esszenciális zsírsavak alkalmazása gyógyszer előállítására, amely hirtelen halálozás megelőzésére szolgál olyan betegek esetében, akik myocardialis infarktust szenvedtek.

A leírás egyszerűsítése érdekében az "EPA-etil-észter" és a "DHA-etil-észter" kifejezés helyett az "EPA" és a "DHA" kifejezést is használjuk.

A nagy mennyiségű EPA-etil-észtert vagy DHA-etil-észtert tartalmazó esszenciális zsírsav a jelen találmány szerint előnyösen több mint 25 tömeg%, közelebbről kb. 60-100 tömeg% fenti észtert tartalmaz.

Ezek a vegyületek az ismert eljárásokkal előállíthatók.

Az EPA-etil-észter és a DHA-etil-észter nagy koncentrációjú keverékét tartalmazó esszenciális zsírsavban az ilyen keverék EPA+DHA tartalma előnyösen nagyobb, mint 25 tömeg%, közelebbről kb. 30-100 tömeg%, előnyösen kb. 85 tömeg%.

Az EPA/DHA keverékben az EPA előnyösen kb. 40-60 tömeg%-ban, a DHA előnyösen kb. 25 - 40-50 tömeg%-ban van jelen.

Az előnyös EPA/DHA arány a fenti EPA/DHA keverékben bármely esetben kb. 0,9/1,5.

FARMAKOLÓGIA

A találmány szerinti kezelés hatékonyságát például az bizo-

nyítja, hogy meglepő és erősen szignifikáns csökkenés következett be az infarktus utáni mortalitásban a kezelés hatására egy klinikai kísérletben, amely 3,5 évig tartott, és lényegében a következő protokoll szerint zajlott:

1. a "kontroll"-csoport az infarktuszos betegek szokásos terápiáját kapta,

2. a "kezelt" csoport a kontrollcsoportnak adott terápián kívül 85% EPAT+DHA-t (napi 1 g) is kapott,

3. a "kezelt" csoport a kontrollcsoportnak adott terápián kívül E-vitamint is kapott, és

4. a "kezelt" csoport a kontrollcsoportnak adott terápián kívül E-vitamint és 85% EPA+DHA-t (napi 1 g) is kapott.

A 2. protokoll szerint "kezelt" betegek csoportja az 1. "kontroll"-csoporttal szemben kb. 20%-os teljes mortalitás-csökkenést mutatott, miközben a hirtelen halál miatti mortalitás kb. 40%-kal csökkent, és a többi cardiovascularis esemény miatti mortalitás is jelentősen csökkent.

Ezzel szemben a 3. csoportban nem kaptunk szignifikáns eredményeket az 1. kontrollcsoportéhoz képest, míg a 4. csoportban kb. 19%-kal csökkent a teljes mortalitás a kontrollcsoportéhoz képest, és az eredmények hasonlóak voltak a 2. kezelt csoportban kapott eredményekhez. A fenti klinikai eredmények alapján a szakemberek tisztában vannak azzal, hogy a jelen találmány szerinti gyógyszerkészítmény alkalmazása bizonyosan hasznos a humán terápiában, a myocardialis infarktust szenvedett betegek halálozásának megelőzésében.

Ennek megfelelően a jelen találmány tárgya eljárás olyan be-

tegek halálozásának megelőzésére, akik myocardialis infarktust szenvedtek, azzal jellemezve, hogy ezeknek a betegeknek terápiásan hatékony mennyiségű gyógyszert adunk, amely nagy mennyiségű EPA-etil-észtert vagy DHA-etil-észtert vagy ezek nagy koncentrációjú keverékét tartalmazó esszenciális zsírsavakat tartalmaz.

Amint ismert, a hirtelen halál fontos járulékot képez a szívbetegek mortalitási arányában; az Amerikai Egyesült Államokban évente több mint 450 000 beteget sújt.

A szívbetegek kb. 80%-ánál, különösen azoknál, akik alacsony ventricularis ejectiós frakciókkal jellemzett akut myocardialis infarktuson estek át, nagy a hirtelen halál vagy az újbóli infarktus kockázata.

A fenti klinikai eredmények azt mutatják, hogy a jelen találmány új és értékes gyógyászati eszközt kínál a betegek hirtelen halála ellen, különösen akkor, ha a betegek akut myocardialis infarktuson estek át.

Ennek megfelelően, előnyös megvalósításként, a jelen találmány tárgya egy olyan eljárás is, amely akut myocardialis infarktuson átesett beteg hirtelen halálának megelőzésére szolgál, azzal jellemezve, hogy a betegnek terápiásan hatékony mennyiségű gyógyszert adunk, amely nagy mennyiségű EPA-etil-észtert vagy DHA-etil-észtert vagy ezek nagy koncentrációjú keverékét tartalmazó esszenciális zsírsavakat tartalmaz.

A találmány szerinti esszenciális zsírsavak vagy nagy mennyiségű, például több mint 25 tömeg% EPA-etil-észtert vagy DHA-etil-észtert, vagy ezek keverékét tartalmazzák. Az EPA-etil-

észter és a DHA-etil-észter azonban előnyösen a vegyületek keverékeként van jelen úgy, hogy az EPA+DHA tartalom nagyobb, mint 25 tömeg%, közelebbről kb. 30-100 tömeg%, előnyösen kb. 85 tömeg%.

Az észlelt klinikai eredmények alapján, a találmány egy előnyös megvalósítása szerint, az olyan esszenciális zsírsav dózisa, amely 85 tömeg% titerű EPA+DHA keveréket tartalmaz, orális alkalmazás esetén napi 0,7-1,5 g között változhat, előnyösen napi 1 g.

Ezt a termékmennyiséget mint EPA+DHA keveréket (vagy magában EPA-etil-észter vagy magában DHA-etil-észter mennyiséget) beadhatjuk a nap folyamán elosztva több dózisban, vagy előnyösen egyszerre, hogy a kívánatos vérszintet elérjük. Nyilvánvalóan az orvos dönti el, hogy a termék mennyisége hogyan módosuljon a beteg kora, súlya és általános állapota szerint.

A jelen találmány szerinti gyógyszert, például gyógyszerészeti kompozíció formájában, a szakmában ismert módszerek szerint állíthatjuk elő. A gyógyszert előnyösen orálisan adjuk be, de az orvos alternatív módok, például pareneterális beadás mellett is dönthet.

A következő példák az orális bevitel előnyös készítményeit illusztrálják, de semmilyen módon nem korlátozzák a találmányt.

Zselatinkapszulák

Az ismert gyógyszerészeti eljárások szerint készült kapszulák összetétele az alábbi; a kapszulák 1 g hatóanyagot (EPA+DHA, 85% titer) tartalmaznak kapszulánként.

1. készítmény

EPA-etil-észter	525 mg/kapszula
DHA-etil-észter	315 mg/kapszula
d-alfa-tokoferol	4 NE/kapszula
zselatin	246 mg/kapszula
glicerín	118 mg/kapszula
vörös vas-oxid	2,27 mg/kapszula
sárga vas-oxid	1,27 mg/kapszula

2. készítmény

többszörösen telítetlen

zsírsavak etil-észterei, 1000 mg

az etil-észterekben

ω -3 többszörösen telítetlen

észterek (eikozapentaén-

sav-észter (EPA), dokoza-

hexaénsav-észter (DHA)) 850 mg

d-1- α -tokoferol 0,3 mg

zselatin-szukcinát 233 mg

glicerín 67 mg

nátrium-p-oxibenzoát 1,09 mg

nátrium-propil-p-oxobenzoát 0,54 mg

SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. Eikozapentaénsav-etil-észter (EPA) és dokozahexaénsav-etil-észter (DHA) keverékét tartalmazó esszenciális zsírsavak alkalmazása olyan gyógyszer előállítására, amely myocardialis infarktuson átesett betegek halálozásának megelőzésére szolgál, *azzal jellemezve, hogy a keverék EPA+DHA tartalma nagyobb, mint 25 tömeg%, és a gyógyszert orálisan alkalmazzuk.*

2. Az 1. igénypont szerinti alkalmazás, *azzal jellemezve, hogy a gyógyszer alkalmas olyan beteg hirtelen halálának megelőzésére, aki myocardialis infarktuson esett át.*

3. Az 1. vagy a 2. igénypont szerinti alkalmazás, *azzal jellemezve, hogy a keverékben az EPA+DHA tartalom kb. 30-100 tömeg%.*

4. Az 1. vagy a 2. igénypont szerinti alkalmazás, *azzal jellemezve, hogy a keverékben az EPA+DHA tartalom kb. 85 tömeg%.*

5. A 4. igénypont szerinti alkalmazás, *azzal jellemezve, hogy a gyógyszert napi kb. 0,7-1,5 g dózis mellett alkalmazzuk orálisan.*

6. Az 5. igénypont szerinti alkalmazás, *azzal jellemezve, hogy az EPA/DHA arány az EPA+DHA keverékben kb. 0,9/1,5.*

7. Eikozapentaénsav-etil-észtert (EPA) vagy dokozahexaénsav-etil-észtert (DHA) tartalmazó esszenciális zsírsavak alkalmazása olyan gyógyszer előállítására, amely myocardialis infarktuson átesett betegek halálozásának megelőzésére szolgál, *azzal jellemezve, hogy az EPA vagy a DHA tartalom nagyobb, mint 25 tömeg%, és a gyógyszert orálisan alkalmazzuk.*

8. A 7. igénypont szerinti alkalmazás, *azzal jellemezve, hogy a gyógyszer alkalmas olyan beteg hirtelen halálának megelőzésére, aki myocardialis infarktuson esett át.*

9. A 7 vagy a 8. igénypont szerinti alkalmazás, *azzal jellemezve, hogy az EPA vagy a DHA tartalom kb. 60-100 tömeg%.*

rajz nélkül

2002. 02. 26

PK

A meghatalmazott:

Derzi Katalin

szabványos ügyvéd

461-1000
Budapesti Ügyvédi Iroda

Budapest, Andrássy út 115
Telefon: 461-1000 Fax: 461-1000