

P 0 4 0 0 0 6 0

99815-8932/KT/LZs

EST/1102/00339

ACETIL-L-KARNITIN ALKALMAZÁSA BIOTINNAL EGYÜTT, II. TÍPUSÚ, INZULIN-
REZISZTENS DIABÉTESZ MELLITUSZBAN SZENVEDŐ BETEGEK KEZELÉSÉRE

A2

KIVONAT

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

A találmány tárgya acetil-L-karnitin alkalmazása biotinnal együtt,
II. típusú inzulinrezisztens diabétesz mellitusz kezelésére szolgáló
gyógyászati készítmény előállítására.

R

A2

PCT/IT02/00339

**ACETIL-L-KARNITIN ALKALMAZÁSA BIOTINNAL EGYÜTT, II. TÍPUSÚ, INZULIN-
REZISZTENS DIABÉTESZ MELLITUSZBAN SZENVEDŐ BETEGEK KEZELÉSÉRE**

KÖZZÉTÉTELI PÉLDANY

A találmány tárgya acetil-L-karnitin alkalmazása biotinnal együtt, II. típusú, inzulinrezisztens diabétesz mellituszban (cukorbetegségben) szenvedő betegek kezelésére.

A diabétesz mellitusz egy örökletes és környezeti tényezők kölcsönhatásából eredő tünetcsoport, amelyre abnormális inzulinelválasztás és egyéb anyagcsere- és érrendszeri rendellenességek jellemzők, amely a vércukorszint emelkedését, nem-specifikus, előrehaladott érelmeszesedést, neuropátiát és a kapilláris- alaphártya vastagodását eredményezi, ami a vese és a retina degenerációjához vezet.

Egy korszerű osztályozás szerint a diabétesz két fő kategóriára osztható:

1- Inzulinfüggő diabétesz mellitusz (amely I. típusú diabéteszként is ismert): az ilyen típusú cukorbetegségben szenvedő betegek teljesen függenek a külsőleg adott inzulintól, ami nélkül ketoacidózis és halál következhet be. Ami a saját inzulinelválasztást illeti, az I. típusú diabétesz mellituszban szenvedőknél inzulinhiány áll fenn.

2- Nem inzulinfüggő diabétesz mellitusz (más néven II. típusú diabétesz); az ilyen típusú cukorbetegségben szenvedő betegeknek nem létfontosságú az inzulin: eldönthetik, hogy alkalmazzák-e vagy sem a cukorbetegség tüneteinek szabályozására. Ami a saját inzulinelválasztást illeti, a II. típusú diabéteszben szenvedő betegek további két csoportra oszthatók. Az első csoportba tartozóknál az inzulinszint vagy normális, vagy a normálisnál alacsonyabb; a második csoportban az inzulinértékek a normálisnál magasabbak, és a betegeknél inzulinrezisztencia figyelhető meg.

Jelenleg a II. típusú diabéteszt szájon át szedhető, antidiabetikus gyógyszerekkel kezelik, amelyek pozitívan befolyásolják az inzulin-rezisztenciát, mint pl. a glitazonok, illetve a meg-

változott inzulinelválasztást, mint pl. a szulfonilkarbamid-vegyületek.

Noha ezek a vegyületek hasznosak, toxicitásuknak köszönhetően bizonyos hátrányokkal is rendelkeznek [Pharmacol. Res.; 30(3):187-228 (1994. Okt-Nov); Drug. Saf.; 11(4):223-41 (1994. Okt)].

Az acetyl-L-karnitin alkalmazása cukorbetegség kezelésére korábban már ismert volt.

Például a WO 98/01128-as számú nemzetközi közzétételi iratban acetyl-L-karnitin, izovaleryl-L-karnitin és propionyl-L-karnitin alkalmazását ismertetik az IGF-1 -szint növelésére. A WO 98/01128-as számú nemzetközi közzétételi iratban közölt kezelhető betegségek hosszú listáján a cukorbetegség is szerepel.

A WO 98/41113-as számú nemzetközi közzétételi iratban egy terápiás táplálékkeveréket írnak le diabétesz mellituszban szenvedő betegek számára, amely gamma-linolénsavat, acetyl-L-karnitint, ásványi sókat és vitaminokat tartalmaz.

A 4362719-es számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi iratban az L-karnitin és az acil-L-karnitin alkalmazását ismertetik fiatalkori diabétesz mellitusz kezelésére.

Az 5430065-ös számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi iratban az L-karnitin és az acil-L-karnitin alkalmazását ismertetik nem inzulinfüggő diabéteszben szenvedő betegek hosszútávú kezelésére.

Az 5430065-ös számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi iratban néhány olyan szájon át adható táplálékkeveréket írnak le, amelyek vitaminok, aminosavak, ásványi sók, növényi kivonatok, neurokémiai előanyagok, enzimek és pH-szabályozók keverékéből állnak. Az összetevők hosszú listáján a biotin és az acetyl-L-karnitin is szerepel.

A 6149924-es számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi iratban helyileg alkalmazható kozmetikai készítményeket írnak le, amelyek aminosavak, enzimek, hidroxisavak és különböző egyéb össze-

tevők keverékéből állnak. A biotint és az acetil-L-karnitint egyaránt megemlítik ebben a találmányban.

A fent említett ismert dokumentumok egyikében sem írják le vagy javasolják biotin alkalmazását acetil-L-karnitinnel együtt II. típusú inzulin-rezisztens diabétesz mellitusz kezelésére.

Az acetil-L-karnitin, amely kereskedelmi forgalomban kapható, az R. Krinberg és W. Wittandt által leírt módszer szerint állítható elő [Biochem., Z. 251, 229 (1932)].

A biotin alkalmazása diabétesz kezelésére korábban szintén ismert volt.

Például M.F.McCarty [Med. Hypotheses, 52(5):401-6 (1999. May)] arról számol be, hogy a magas dózisú biotin króm-pikolináttal együttesen alkalmazva alkalmas a II. típusú diabétesz terápia kezelésére.

H. Zhang, K. Osada, M. Maebashi, M. Ito, M. Komai és Y. Furukawa [J. Nutr. Sci. Vitaminol. (Tokyo) 42(6):517-26 (1996. Dec.)] arról számolnak be, hogy a glükóz iránti megváltozott tolerancia javulást mutat, ha nagy dózisú biotint adunk nem inzulinfüggő diabétesz mellituszban szenvedő hipertrigliceridémiás patkányok étrendjéhez.

A biotin a Harris és mtsai. [J. Am. Chem. Soc. 67, 2096 (1945)] által leírt módszer szerint is előállítható, azonban kereskedelmi forgalomban is kapható.

Annak ellenére, hogy az utóbbi években jelentős előrelépés történt a II. típusú diabétesz kezelésére alkalmas gyógyászati készítmények kutatása terén, még mindig nagy szükség van új összetevőkre, vagy csekély toxikus vagy mellékhatással rendelkező ismert vegyületek társítására, amelyek alkalmasak ennek a komplex betegségnek a kezelésére.

Azt találtuk, hogy acetil-L-karnitin, vagy gyógyászatilag elfogadható sója alkalmazása biotinnal együtt jelentős szinergista

(egymást erősítő) hatást fejt ki a II. típusú diabétesz mellituszra jellemző inzulinrezisztenciára.

Ezért a találmány tárgya acetil-L-karnitin, vagy gyógyászati lag elfogdható sója alkalmazása biotinnal együtt II. típusú diabétesz mellitusz kezelésére szolgáló gyógyászati készítmény előállítására.

Az acetil-L-karnitin gyógyászati lag elfogdható sója alatt értjük annak bármely olyan savval képzett sóját, amely nem okoz nemkívánatos mérgező vagy mellékhatásokat. Ezek a savak jól ismertek a gyógyszerészet területén és a gyógyszer technológiában jártas szakemberek számára.

Az ilyen sókra nem korlátozó értelmű példaként említhetjük a következőket: klorid, bromid, orotát, hidrogén-aszpartát, hidrogén-citrát, magnézium-citrát, hidrogén-foszfát, fumarát és hidrogén-fumarát, magnézium-fumarát, laktát, maleát és hidrogén-maleát, mukát, hidrogén-oxalát, pamoát, hidrogén-pamoát, hidrogén-szulfát, glükóz-foszfát, tartarát, hidrogén-tartarát, magnézium-tartarát, 2-amin-etánszulfonát, magnesium-2-amin-etánszulfonát, kolin-tartarát és triklóracetát.

Amint azt korábban megállapítottuk, a fent említett ismert dokumentumok egyikében sem ajánlják vagy említik a két szer együttes alkalmazását II. típusú inzulin-rezisztens diabétesz mellitusz kezelésére. A fent említett tudományos szakirodalmat olvasva a szakember számára nem derülhetett ki a találmány szerinti összetevők közötti szinergizmus jelentős találékonyság és erőfeszítés nélkül.

Valójában ez az együttes alkalmazás egy nem várt szinergista hatást eredményez, amely nem jósolható meg a két komponens sem egyedül, sem együttesen való alkalmazásának ismeretében, és megfelelő gyógyászati készítményként alkalmazható II. típusú inzulinrezisztens diabétesz kezelésére.

Noha azt, hogy a naponta beadandó készítményből napi egy vagy több dózist kell-e beadni, az orvosnak kell megítélni a beteg testtömege, életkora és általános egészségi állapota alapján, azt talál-

tuk, hogy az acetil-L-karnitinből beadandó mennyiség naponta 0,1-2 g, míg a biotin dózisa naponta 1-8 mg.

Előnyösen az acetil-L-karnitin mennyisége naponta 0,2-1 g, míg a biotin naponta 3-5 mg.

Még előnyösebben az acetil-L-karnitin mennyisége naponta 0,3 g, míg a biotin naponta 4 mg.

Az acetil-L-karnitin és a biotin, egyedül vagy együtt alkalmazva, a szájon át vagy parenterálisan adható termékek előállításához szokásosan alkalmazott hordozóanyagokkal alakítható készítménnyé. Ezek a hordozóanyagok jól ismertek a gyógyszerészet területén jártas szakemberek számára.

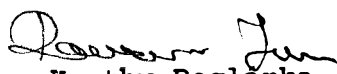
Szabadalmi igénypontok

1. Acetil-L-karnitin vagy gyógyászatilag elfogadható sója alkalmazása biotinnal együtt, II. típusú inzulinrezisztens diabétesz kezelésére szolgáló gyógyászati készítmény előállítására.
2. Az 1. igénypont szerinti alkalmazás, ahol a só az alábbiak bármelyike: klorid, bromid, orotát, hidrogén-aszpartát, hidrogén-citrát, magnézium-citrát, hidrogén-foszfát, fumarát és hidrogén-fumarát, magnézium-fumarát, laktát, maleát és hidrogén-maleát, mukát, hidrogén-oxalát, pamoát, hidrogén-pamoát, hidrogén-szulfát, glükóz-foszfát, tartarát, hidrogén-tartarát, magnézium-tartarát, 2-amin-etánszulfonát, magnesium-2-amin-etánszulfonát, kolin-tartarát és triklóracetát.
3. Az 1. igénypont szerinti alkalmazás, ahol az acetil-L-karnitinből beadandó mennyiség naponta 0,1-2 g, míg a biotin mennyisége naponta 1-8 mg.
4. A 3. igénypont szerinti alkalmazás, ahol az acetil-L-karnitinből beadandó mennyiség naponta 0,2-1 g, míg a biotin mennyisége naponta 3-5 mg.
5. A 4. igénypont szerinti alkalmazás, ahol az acetil-L-karnitinből beadandó mennyiség naponta 0,3 g, míg a biotin mennyisége naponta 4 mg.

A meghatalmazott:

DANUBIA

Szabadalmi és Védjegy Iroda Kft.


Kmethy Boglárka

szabadalmi ügyvivő

2004. október 27.

2004. október 27.

PK